

WILMS—TUMOR

von
Demetrios Hadjiraftis
aus
Goudhi - Paphos - Cypem

1981 № 330



Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41546222_0013

Aus der Urologischen Klinik mit Poliklinik
der Universität Erlangen-Nürnberg

Direktor: Professor Dr. A. Sigel

WILMS-TUMOR

INAUGURAL-DISSERTATION

zur Erlangung der Doktorwürde
der Medizinischen Fakultät
der Friedrich-Alexander-Universität
Erlangen-Nürnberg

vorgelegt
von
Demetrios Hadjiraftis
aus
Goudhi - Paphos - Cypern

Gedruckt mit der Erlaubnis der Medizinischen Fakultät
der Universität Erlangen-Nürnberg



Dekan: Prof. Dr. W. Kersten

Referent: Prof. Dr. A. Sigel

Tag der mündlichen Prüfung: 06.07.1981

INHALTSVERZEICHNIS

	Seite
1. MALIGNE TUMOREN IM KINDESALTER	1 - 3
1.1 Allgemeines	1
1.2 Bauchtumoren, Nierentumoren	1
2. WILMS - TUMOR , ALLGEMEINER TEIL	4 - 22
2.1 Geschichtliches	4
2.2 Nomenklatur	5
2.3 Altersverteilung	6
2.4 Geschlechtsverteilung	6
2.5 Seitenlokalisation	6
2.6 Über das Wachstum des Wilms-Tumors	13
2.7 Metastasierung des Wilms-Tumors	16
2.8 Angeborene Anomalien	21
3. KLINIK DES WILMS - TUMORS	23 - 38
3.1 Symptomatik	23
3.2 Einweisungsdiagnose und präoperative Fehldiagnosen	29
3.3 Diagnostik	31
3.3.1 Allgemeinärztliche Untersuchungsbefunde	31
3.3.2 Labordiagnostik	32
3.3.3 Röntgenologische Diagnostik	33
3.4 Differentialdiagnostik	36
4. BEHANDLUNG	39 -96
4.1 Allgemeines	39
4.2 Die präoperative Behandlung	42
4.3 Die operative Behandlung des Wilms-Tumors	46
3.3.1 Allgemeines	46

4.3.2	Operationsanforderungen	46
4.3.3	Operationszugang und Schnittführung	47
4.3.4	Zur Operationstechnik	48
4.3.5	Intraoperative Notfallsituationen und Komplikationen	59
4.3.6	Postoperative Komplikationen und Versorgung	61
4.3.7	Lymphonodulektomie, beim Wilms-Tumor ein Erfordernis ??	62
4.4	Histopathologie	64
4.4.1	Histologie des Primärtumors	64
4.4.2	Histologie der Metastasen	65
4.4.3	Stadien- bzw. Gruppeneinteilung	66
4.5	Die Strahlentherapie	69
4.5.1	Allgemeines	69
4.5.2	Zur Bestrahlungsdosis	70
4.5.3	Bestrahlungsfelder und Besonderheiten	70
4.5.4	Bleibende und reversible Strahlenschäden	72
4.6.	Cytostatische Behandlung	76
4.6.1	Allgemeines	76
4.6.2	Die wichtigsten Cytostatika	77
4.6.3	Sonstige Cytostatika	86
4.6.4	Nebenwirkungen der Chemotherapie	86
4.7.	Behandlungsschemata	88
4.7.1	Allgemeines	88
4.7.2	Schema A : von 1965 bis 1975	88
4.7.3	Schema B : von 1975 bis dato	90
4.7.4	Kontrolluntersuchungen während des Krankheitsverlaufs	91
4.8.	Behandlung von Metastasen	92
4.8.1	Lungenmetastasen	92
4.8.2	Lebermetastasen	94
4.9	Die Behandlung des bilateralen Wilms-Tumors	95

5.	ERGEBNISSE	97- 135
5.1	Die Prognose beim Wilms-Tumor	97
5.2	Prognostische Faktoren	97
5.2.1	Zur Behandlung	101
5.2.2	Stadieneinteilung	106
5.2.3	Das Alter und die Prognose	111
5.2.4	Histologische Klassifizierung	114
5.3	Ergebnisse der Metastasenbehandlung	118
5.4	Die verbleibende Niere	120
5.5	Unsere Ergebnisse	122
5.5.1	Zu unserem Patientengut	122
5.5.2	Zur Operation	125
5.5.3	Radio- und Chemotherapie	130
5.5.4	Die Heilungsergebnisse	130
5.5.5	Histopathologische Befunde und die Prognose bzw. die Überlebensrate	133
5.5.6	Bleibende Schäden	134
6.	DISKUSSION	136- 139
7.	ZUSAMMENFASSUNG	140
8.	LITERATURVERZEICHNIS	141- 161

MALIGNE TUMOREN IM KINDESALTER

1.1 Allgemeines: Mit dem Rückgang der Mortalität infolge von Infektionskrankheiten stellen die Malignen Tumoren im Kindesalter, nach den Unfällen die häufigste Todesursache bei Kindern bis zum 15. Lebensjahr dar. Den Tumor- und Leukämietodesfällen liegt seit 20 Jahren eine ziemlich konstante Mortalitätsrate von 7-12 pro 100 000 Kindern und Jahr zugrunde. Bösartige Erkrankungen der ersten 15 Lebensjahre sind jedoch relativ selten und machen nur etwa 2 % der Tumorkrankheiten aller Altersgruppen aus. Ein Vergleich der derzeitig erreichbaren Therapieergebnisse bei bösartigen Tumoren und Leukämien des Kindesalters und Erwachsenenalters weist insgesamt eine deutlich günstigere Prognose für das Kindesalter auf. Dieses Verhalten ist im wesentlichen darauf zurückzuführen, daß die einzelnen therapeutisch sehr unterschiedlich ansprechbaren Tumoren- und Leukämieformen nicht gleichmäßig auf beide Altersgruppen verteilt sind. Dominieren bei Erwachsenen die Epithelialgeschwülste mit über 80 %, deren z.Z. noch stark begrenzte Therapierbarkeit bekannt ist, so ist bei Kindern unter 15 Jahren eine Karzinomhäufigkeit von nur 5-7 % zu finden. Im Kindesalter überwiegen dagegen Tumorkrankheiten, die bei Erwachsenen sehr viel seltener bzw. kaum mehr beobachtet werden, wie Leukämie, embryonale Mischtumoren und Tumoren des ZNS. Ein Ungefähres Bild über die Häufigkeit maligner Tumoren im Kindesalter geben Tab. 1-1, Tab. 1-2 und Tab.1-3 wieder.

1.2 Bauchtumoren, Nierentumoren: Bei den Bauchtumoren im Kindesalter überwiegen die malignen weitaus. Schließt man die Leber- und Milzvergrößerungen mit ein, so gehen 1/3 aller tastbaren Resistenzen des Abdomens von der Nierenregion aus. Ungefähr die Hälfte davon sind maligne Tumoren, dabei stellen das Neuroblastom und das Nephroblastom den größten Anteil dar, gefolgt von den Lymphosarkomen und den Lebergeschwülsten, die wesentlich seltener sind. Die Häufigkeit der zwei wichtigsten Bauchtumoren, nämlich des Nephroblastoms und des Neuroblastoms ist etwa gleich groß und variiert von Autor zu Autor zwischen 6 und 7 %. So gibt MEYERS et al 1974 bei einer Serie von 193 Tumoren eine Häufigkeit von 6.5 % für das Nephroblastom (Wilms-Tumor) und 6.3 % für das Neuroblastom an, GUTJAHR 1975 (66) dagegen bei einer Reihe von 600 Tumoren 7 % Wilms-Tumoren und 6 % Neuroblastome, siehe auch Tab. 1-1, 1-2 und 1-3.

Tab. 1-1: Bösartige Neubildungen bei 600 Kindern an der Universitäts-
Klinik Mainz 1958-1975 nach (66)

Diagnosen	Anzahl der Fälle	Rate in %
Leukämien	246	41
Tumoren des ZNS	90	15
Maligne Lymphome	60	10
Wilms-Tumoren	42	7
Neuroblastome	36	6
Rhabdomyosarkome	24	4
Knochensarkome	12	2
Sonstige Malignome	90	15
T o t a l	600	100

Tab.1-2 : Vorkommen maligner Tumoren im Kindesalter am M.D.Anderson
Hospital von 1946-1966 nach (23)

Diagnosen	Anzahl der Fälle		Rate in %	
Leukämien und Lymphome	421		42.1	
Akute Leukämie	288		28.8	
Malignes Lymphom	73		7.3	
Morbus Hodgkin	60		6.0	
Solide Tumoren	579		57.9	
Weichteil-Sarkome	141		14.1	
Knochenkrebs	104		10.4	
Wilms-Tumor	74		7.4	
Neuroblastom	70		7.0	
Hirntumor	42		4.2	
Retinoblastom	38		3.8	
Unklassifizierte	24		2.4	
Verschiedene	86		8.6	
T o t a l	1000	1000	100.0	100.0

Tab. 1-3 : Maligne Neoplasmen bei Kindern unter 15 Jahren in den
USA 1969-1971 nach (180)

Diagnosen	weiße Kinder				schwarze Kinder			
	♂	♀	♂+♀	Rate *	♂	♀	♂+♀	Rate *
Leukämie	377	274	651	42.1	28	28	56	24.3
Lymphome	137	67	204	13.2	25	7	32	13.9
Tumoren des ZNS	202	168	370	23.9	14	41	55	23.9
Symp. NS	83	65	148	9.6	11	5	16	7.0
Retinoblastome	25	27	52	3.4	2	5	7	3.0
Nieren-Tumoren	64	57	121	7.8	12	6	18	7.8
Leber-Tumoren	16	13	29	1.9	1	0	1	0.4
Knochen-Tumoren	46	40	86	5.6	7	4	11	4.8
Tu. der Gonaden	16	18	34	2.2	1	5	6	2.6
Teratome	3	2	5	0.3	1	0	1	0.4
Tu. der Weichteile	71	59	130	8.4	7	2	9	3.9
Melanome	3	8	11	0.7	0	0	0	0.0
Verschiedenes	32	52	84	5.4	6	7	13	5.7
G e s a m t	1075	850	1925	124.5	115	110	225	97.8

* Rate pro Million Einwohner und Jahr bezogen auf Erhebungsdaten von 1970

2. WILMS - TUMOR ALLGEMEINER TEIL

2.1 Geschichtliches: Der Chirurg WILMS und der Pathologe BIRCH-HIRSCHFELD veröffentlichten in den neunziger Jahren des letzten Jahrhunderts (1899 bzw. 1898) die ersten genaueren pathologisch anatomischen Beschreibungen des Nierenembryoms, aber bereits 70 Jahre davor hatten RANCE (1814), GAIDNER (1828) und zuletzt COHNHEIM (1875) eine eigentümliche Geschwulst der Niere beschrieben. Die erste Nephrektomie an einem Kind wurde am 16. Juni 1877 von JESSOP durchgeführt und 9 Tage später in "The Lancet" beschrieben. Das Kind war 2 Jahre alt und wies Hämaturie und Blasenirritation als Symptome auf. Neun Monate postoperativ starb das Kind an Metastasen.

Die erste pathologische Beschreibung machte EBERTH (1872) über ein 17 Monate altes Mädchen, welches 3 Monate nach Präsentation bereits gestorben ist. Weitere Autoren, OSLER, KOCHER, LANGHANS, DÖDERLEIN, HIRSCHFELD u.a. beschrieben die Geschwulst in den darauffolgenden Jahren und WILMS veröffentlichte 1899 in seiner Abhandlung "Mischgeschwülste der Niere" (175), die bis zu dieser Zeit bekannten Erkenntnisse zusammen mit der Beschreibung von 7 eigenen Fällen.

Als einzige Behandlung wurde vorerst die Nephrektomie durchgeführt und erst 1915 berichtete ALFRED FRIEDLÄNDER über das erste mit Radiotherapie behandelte Nierensarkom. Eine Literaturübersicht von 1900 bis 1930 zeigt relativ kleine Fortschritte in der Behandlung von Wilms-Tumoren.

Als einzige Behandlung wurde vorerst die Nephrektomie durchgeführt. Die Heilungsrate des Wilms-Tumors durch Nephrektomie allein wurde 1927 von WOLLSTEIN mit 9 % angegeben, während LADD und WHITE (102) und ABESHOUSE (1) für den Zeitraum von 1941 bis 1959 die Heilungsrate durch alleinige Nephrektomie, meistens durch einen retroperitonealen Flankenschnitt, mit 13 - 23 % angeben.

ALFRED FRIEDLÄNDER berichtete 1915 über das erste mit Radiologie behandelte Nierensarkom und viele Autoren wandten die Radiotherapie an, ohne jedoch eine wesentliche Besserung in der Heilungsrate zu erreichen bis 1950.

GROSS und NEUHAUSER (62) berichteten 1950 von ihren neuen Behandlungen, nämlich der kombinierten transperitonealen Nephrektomie mit postoperativer Radiotherapie und einer Überlebensrate von 47 %.

Den durchschlagenden Erfolg in der Wilms-Tumor Behandlung brachte jedoch die Chemotherapie, die mit FARBER (54) in der Mitte der 50 er Jahre einsetzte. Durch den Einsatz von Actinomycin D (AMD) wurde eine erhebliche Verbesserung der Überlebensrate registriert. SUTOW et al 1963 (162) berichteten als erste von der Bedeutung des Vincristin (VCR) in der Behandlung des Wilms-Tumors, insbesondere aber des metastatischen WT. SUTOW und seine Kollegen zeigten weiterhin, daß die Prognose bei kombinierter postoperativer Behandlung mit AMD und VCR besser wurde, als durch Einsatz nur eines dieser Chemotherapeutika erzielt werden konnte und regten weitere Untersuchungen an.

In den letzten 10-15 Jahren hat sich die Behandlung des Wilms-Tumors in Zentren konzentriert mit erfahrenen und aufeinander abgestimmten Teams. Da dieser Tumor nicht so häufig vorkommt, in den USA etwa 500 pro Jahr (148) und einzelne Institutionen mehrere Jahre brauchen würden, um die entsprechenden Erfahrungen zu sammeln, haben sich überregionale, nationale und internationale Organisationen gebildet, die sich dieses Tumors und seinen Problemen systematisch und gezielt annehmen. Solche Organisationen sind : UICC (Union Internationale Contre le Cancer), die SIOP (Société Internationale d'Oncologie Pédiatrique), die NWTG (The National Wilms' Tumor Study Group) u.a. Die Erfahrungen dieser Organisationen haben es ermöglicht, daß Überlebensraten von über 80 % bei Wilms-Tumor-Patienten erreicht werden und die Zukunft der kleinen Patienten hoffnungsvoller aussieht.

- 2.2 Nomenklatur: Es gibt inzwischen mehr als 50 Synonyma für den embryonalen Misch tumor der Niere. Die heute gebräuchlichen sind: Wilms-Tumor, Nephroblastom, embryonales Adenosarkom, Nierenembryom u.a.m.

2.3 Altersverteilung

Die überwiegende Zahl der Wilms-Tumoren wird in den ersten 5 Lebensjahren beobachtet mit einem Erkrankungsgipfel im 2. und 3. Lebensjahr. Die Altersverteilung von 1983 Wilms-Tumor-Patienten aus der Weltliteratur wird in Tab. 2-1 und Tab. 2-2 sowie in den Abb. 2-1 und Abb. 2-2 dargestellt. Vergleichend dazu unsere Ergebnisse in den Abb. 2-3 und Abb. 2-4.

Das Durchschnittsalter $\bar{X}_u$ der unilateralen Wilms-Tumor-Patienten beträgt bei der Diagnose ca. 3 Jahre. Das der bilateralen Wilms-Tumoren $\bar{X}_b$ ist niedriger als $\bar{X}_u$, eine Tatsache, die neue Theorien über die Genese der bilateralen Wilms-Tumoren aufgrund von Genmutationen aufkommen ließ, (94, 95). Bei unseren 30 Patienten fanden wir ein $\bar{X}_u = 3.07$ und $\bar{X}_b = 1.43$ Jahre. Das Durchschnittsalter der überlebenden Kinder beträgt $\bar{X}_1 = 2.67$ Jahre und das der verstorbenen Kinder $\bar{X}_t = 4.36$ Jahre.

Im Hinblick auf die Prognose kann heute gesagt werden, daß sie um so günstiger ist, je jünger der Patient bei der Diagnose ist.

2.4 Geschlechtsverteilung

Die Verteilung der Wilms-Tumoren auf die beiden Geschlechter ist etwa gleich groß. Hinweise aus der Literatur über eine Bevorzugung des männlichen oder des weiblichen Geschlechts halten sich die Waage. Bei 1848 Literaturfällen in Tab. 2-3 ergibt sich eine Verteilung von 900 männlichen und 948 weiblichen Patienten, was ein Verhältnis von $\sigma : \phi = 0.94 \hat{=} 1:1.06$ bedeutet.

Bei unserem Patientengut fanden wir 17 männliche und 13 weibliche Patienten, was ein Verhältnis von $\sigma : \phi = 1.30 \hat{=} 1: 0.76$ bzw. $\sigma : \phi = 0.76 \hat{=} 1: 1.30$ bedeutet. Das Geschlecht hat nach übereinstimmenden Autorenmeinungen keinen Einfluß auf die Prognose.

2.5 Seitenlokalisation

Der Wilms-Tumor tritt im allgemeinen unilateral auf. Ein deutlich häufigerer Befall einer Seite oder eines bestimmten Nierenabschnittes ist in den großen Statistiken nicht festzustellen. Es wird lediglich ein leichtes Überwiegen des Befalls der linken Niere registriert. Bei 702 Wilms-Tumoren

mit Angaben über Seitenlokalisation fanden sich 314 (44.20 %) rechtsseitige, 357 (50.85 %) linksseitige und 31 (4.41 %) bilaterale, Tab.2-3

Obwohl der Wilms-Tumor als unilateral anzusehen ist, ist die Zahl der bilateralen Wilms-Tumoren überraschend groß. Die Literaturangaben über die Häufigkeit bilateraler Wilms-Tumoren schwanken zwischen 1 und 10 % da es anscheinend nicht leicht ist, die multizentrisch auftretenden von den solitären Metastasen der anderen Seite genau auseinanderzuhalten. Als echte bilaterale Wilms-Tumoren gelten nur Primörgeschwülste bei Fehlen aller Zeichen sonstiger Metastasierung. Bei unserem Patientengut war der Tumor bei 11 Patienten rechtsseitig, bei 18 linksseitig und bei 1 beidseitig lokalisiert.

TAB. 2-1 ALTERSVERTEILUNG VON 1983 WILMS-TUMOR-PATIENTEN AUS 19 VERÖFFENTLICHUNGEN

AUTOR	≤1	≤2	≤3	≤4	≤5	≤6	≤7	≤8	≤9	≤10	≤11	≤12	≤13	≤14	≤15	>15	TOTAL	♂	♀	♂:♀
JEREB, 86	63	62	57	42	40	39	20	11	8	7	0	2	0	2	2	7	362	188	174	1.08
KNUDSON, 94	6	21	18	14	13	8	7	2	2	3	1	0	1	1	0	0	97	51	46	1.10
BENJAMIN, 12	6	5	4	3	4	2	3	1	2	1	0	0	1	0	0	0	32	--	--	--
KURZ, 101	8	5	9	4	5	8	2	1	1	0	0	0	0	0	0	0	43	18	25	0.72
SCHNEIDER, 152	8	10	6	9	4	4	1	1	0	1	0	0	0	0	0	0	44	19	25	0.76
BURCHER, 21	8	5	10	1	1	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	26	15	11	1.36
MARTIN, 121	3	3	5	4	0	1	2	0	2	1	1	0	0	0	0	0	22	9	13	0.69
MOHR, 129	5	7	15	12	7	4	9	2	3	0	3	0	0	0	0	1	68	30	38	0.79
ARON, 6	11	12	10	16	11	9	4	1	2	2	1	1	0	0	1	0	81	39	42	0.93
LAUG, 106	10	12	12	12	10	5	1	1	1	1	1	0	0	0	0	0	66	35	31	1.13
BOND, 17	5	19	23	11	3	10	3	2	2	1	0	1	1	0	0	0	81	39	42	0.93
DEVENS, 46	6	9	0	23	0	7	0	0	0	0	2	0	0	0	0	0	47	24	23	1.04
HARZA, 69	6	8	8	5	5	1	1	0	1	1	0	0	1	0	0	0	37	16	21	0.76
AWORI, 7	2	6	6	5	3	4	0	1	0	0	1	1	0	0	0	0	29	16	13	1.23
KENNY, 92	4	6	12	6	4	5	4	3	2	1	0	0	0	0	0	2	49	--	--	--
LITTMANN, 113	0	3	0	5	2	2	1	0	0	1	1	0	0	0	0	0	15	--	--	--
ANDERSEN, 5	9	9	11	11	7	1	4	0	1	1	1	0	1	1	0	0	58	30	28	1.07
MARWEDE, 73	5	7	7	3	3	4	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0	30	15	15	1.00
HERMES	140	186	152	131	87	38	24	11	6	8	3	2	2	0	1	5	796	--	--	--
TOTAL	305	395	365	317	209	152	87	37	34	30	15	7	7	4	4	15	1983	803	823	0.97

Tab. 2-2 : Kumulative Altersverteilung von 1983 Wilms-Tumoren nach Tab. 2-1

L i t e r a t u r					Erlangen 1969-77	
Alter	N	%	NK	%K	NK	%K
0 - 1	305	15.68	305	15.68	8	26.66
1 - 2	395	19.71	700	35.30	10	33.33
2 - 3	365	18.40	1065	53.70	16	53.33
3 - 4	317	16.00	1382	69.70	22	73.33
4 - 5	209	10.84	1591	80.23	28	93.33
5 - 6	152	7.66	1743	87.90	28	93.33
6 - 7	87	4.38	1830	92.28	28	93.33
7 - 8	37	1.81	1867	94.15	28	93.33
8 - 9	34	1.71	1901	95.86	29	96.66
9 -10	30	1.56	1931	97.37	30	100.00
10 -11	15	0.75	1946	98.13		
11 -12	7	0.35	1953	98.48		
12 -13	7	0.35	1960	98.84		
13 -14	4	0.20	1964	99.04		
14 -15	4	0.20	1968	99.24		
15	15	0.75	1983	100.00		

Erklärungen : N = Anzahl der Fälle

NK = Kumulierte Anzahl der Fälle

%K = Kumulative Rate in %

ABB. 2-1 ALTERSVERTEILUNG VON 1983 WILMS-TUMOREN
(ALTER BEI DIAGNOSESTELLUNG) NACH TAB. 2-1

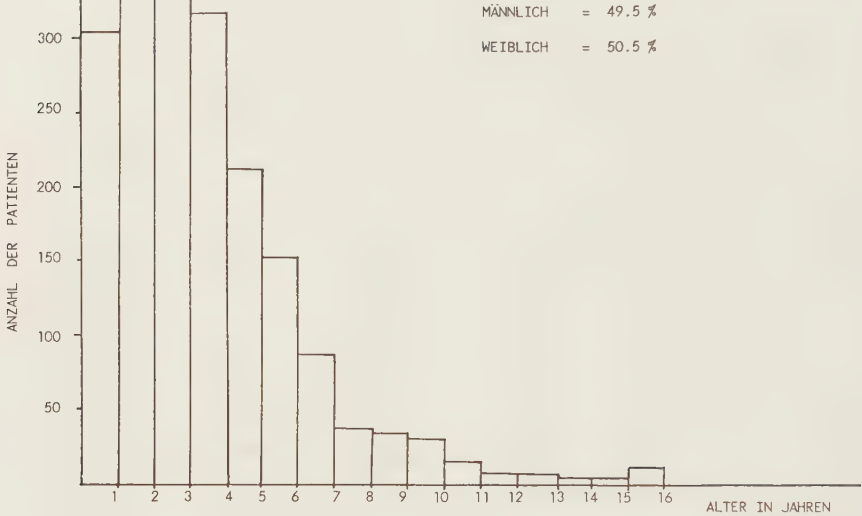


ABB. 2-2 KUMULATIVE ALTERSVERTEILUNG BEI 1983 WILMS-TUMOR-PATIENTE
NACH TAB. 2-1

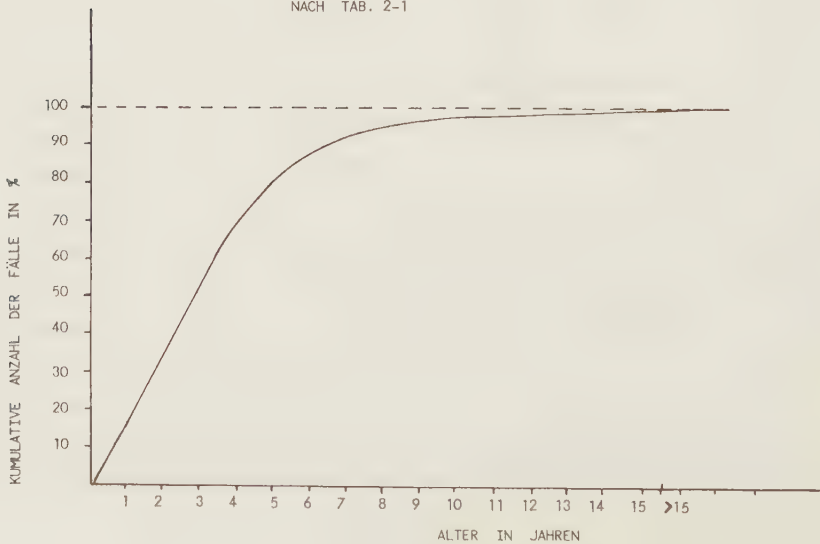


ABB.2-3 ALTERS- UND GESCHLECHTSVERTEILUNG DER WILMS-TUMOR-PATIENTEN

AN DER UROLOGISCHEN UNIV. KLINIK ERLANGEN 1969 - 1977

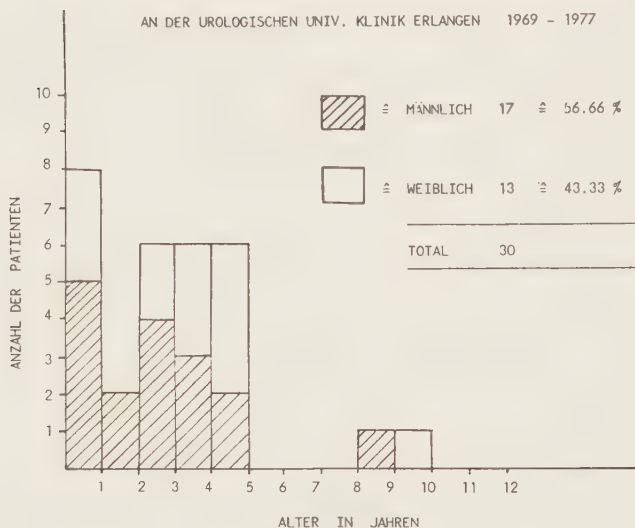
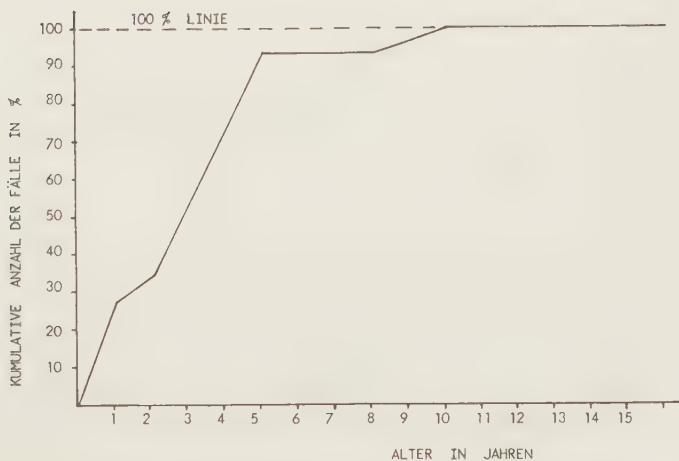


ABB. 2-4 KUMULATIVE ALTERSVERTEILUNG VON 30 WILMS-TUMOR-PATIENTEN

AN DER UROLOGISCHEN UNIV. KLINIK ERLANGEN 1969 - 1977



TAB. 2-3 GESCHLECHTSVERTEILUNG UND SEITENLOKALISATION

A U T O R	ZEITRAUM	ANZAHL	♂	♀	♂:♀	RECHTS	LINKS	BIL.	BIL. IN %	R:L
LEDLIE , 1970 (108)	1962-1966	335	184	151	1.21	139	185	9	2.68	0.75
SCHNEIDER, 1970 (152)	1952-1965	44	19	25	0.76	-	-	-	-	-
CHEE , 1970 (27)	1959-1969	13	7	6	1.16	-	-	-	-	-
BAN AJAN, 1971 (10)	bis 1971	55	30	25	1.20	-	-	-	-	-
BRITELL , 1972 (19)	1954-1970	25	13	12	1.08	9	15	1	3.00	0.60
JEREB , 1973 (87)	1940-1969	112	58	54	1.07	-	-	-	-	-
PEREZ, 1973 (138)	1950-1969	49	22	27	0.81	-	-	-	-	-
CASSADY, 1973 (24)	1960-1970	156	70	86	0.81	81	66	9	5.76	1.22
DEVENS, 1973 (46)	1964-1973	47	24	23	1.04	-	-	-	-	-
JEREB, 1973 (86)	1952-1969	335	188	174	1.08	-	-	-	-	-
MARTIN, 1974 (121)	1967-1971	22	9	13	0.69	6	16	-	-	0.37
MOHR, 1974 (129)	1943-1973	68	30	38	0.79	33	34	1	1.47	0.97
HARZA, 1974 (69)	1953-1970	37	16	21	0.76	-	-	-	-	-
AWORI, 1974 (7)	1950-1970	81	39	42	0.92	32	42	8	9.87	0.76
BOND , 1975 (17)	1960-1972	81	39	42	0.92	-	-	-	-	-
AWORI, 1975 (7)	1970-1973	29	16	13	1.23	-	-	-	-	-
LEMERLE, 1976 (110)	1952-1967	248	118	130	0.90	106	142	-	-	0.74
JEREB , 1976 (90)	1966-1973	36	17	19	0.89	-	-	-	-	-
CASSADY, 1977 (26)	1971-1975	32	13	19	0.68	14	15	3	9.37	0.93
KURZ , 1977 (101)	1956 - 1974	43	18	25	0.72	-	-	-	-	-
GESAMT		1848	900	948	0.94	314	357	31	4.40	0.88

2.6 Über das Wachstum des Wilms-Tumors:

Kenntnisse über die Wachstumsrate beim Wilms-Tumor sind nicht nur von akademischem Interesse, sondern sie sind wichtig für ein besseres Verständnis der Rezidivbildung und Metastasierung des Tumors und somit der Bestimmung der Risikoperiode. Daraus ergibt sich deren Bedeutung für die therapeutischen Konsequenzen.

AHERNE und BUCK 1971 (2) berichten von "zuverlässigen Verfahren" zur Bestimmung:

- a. der Verdoppelungszeit¹ einer mittleren Zellpopulation
- b. der durchschnittlich benötigten Zeit zur Verdoppelung des Volumens des Tumors und
- c. der Wachstumsrate des Tumors

Durch präoperative Injektion von Cholchimide und nachträglicher Zählung der in der Metaphase arretierten Zellen des entfernten Tumors fand man eine mittlere Zellpopulation des Wilms-Tumors und eine Verdoppelungszeit von 188 Stunden (7.8 Tage). Vergleicht man dies mit der Verdoppelungszeit einer ähnlichen Zellpopulation, wie beim Neuroblastom, so beträgt letztere nur 100 Stunden (4.2 Tage). Dieser Vergleich zeigt auch, daß sich die Zellen eines Neuroblastoms fast doppelt so schnell teilen, als die Zellen des Wilms-Tumors. Hier liegt die Erklärung, warum bei der Diagnose eines Neuroblastoms meistens mehr Metastasen vorliegen und warum dessen Behandlung noch nicht so erfolgreich war, im Gegensatz zum Wilms-Tumor.

Durch serienradiographische Messungen des Wachstums von Lungenmetastasen des Wilms-Tumors wurde die durchschnittlich benötigte Zeit zur Verdoppelung des Volumens bestimmt, die 20 Tage beträgt.

Zur Bestimmung der Wachstumsrate mit Hilfe der zwei obengenannten Werte hat man sich einer spekulativen Analyse bedient und kam zu folgender Aussage:

Die Wachstumsrate des Wilms-Tumors beträgt mindestens 5/1000 Tumorzellen/Stunde, wovon mindestens 3/1000 dem Proliferationspool verlorengehen durch Nekrose, Differenzierung oder Emigration. Über die klinischen Beobachtungen des Wilms-Tumors berichtet RABINOWITZ 1971 (146).

In einer weiteren Arbeit von GROSSMANN H. 1976 (64) wird von weiteren Erkenntnissen berichtet, die die COLLIN'sche Regel widerlegen. Es wird hier von vier Fällen berichtet, bei denen aus verschiedenen Anlässen in bekannten Zeitabständen zwei Urogramme gemacht wurden. Bei diesen Fällen war das erste Urogramm normal, während das zweite pathologisch war und auf einen Wilms-Tumor hindeutete, was sich auch nach der Operation bestätigte. Wie man aus Tab. 2-4 sehen kann, waren die Kinder zwischen 11 1/2 Monate und 6 Jahre alt bei der Diagnose. Man sieht weiter, daß sich der Tumor bei fast allen Kindern ca. 9-15 Monate nach einem normalen Urogramm manifestiert hat, unabhängig vom Alter. Diese Feststellung steht nicht in Übereinstimmung mit der COLLIN'schen Regel.

Tab.2-4 : Beobachtungen über das Wachstum von Wilms-Tumoren

Gründe für das 1. AUR	Geschlecht	Alter beim 1. AUR	Alter bei der Entdeckung d. Tumors	Intervall zwischen 1. AUR und Entd.d.Tu.
Hypospadie	m	10 Mon.	13 Mon.	3 Mon.
Aniridie	w	7 "	19 "	12 "
Aniridie	w	3 "	19 "	16 "
Geschwister mit Wilms-Tu.w		6 "	12 "	6 "
Gedeihstörungen	m	2 1/2 Mon.	11 1/2 Mon.	9 "
Hemihypertrophie	w	9 Mon.	2 Jahre	15 "
Harnwegsinfektion	w	4 Jahre	4 J. 8 1/2 M.	8 1/2 Mon.
Harnwegsinfektion	w	4 J.2 M.	5 Jahre	13 Mon (8 1/2 Mon.)

Nach MILLER und FRAUMENI (127) entwickeln sich etwa 33 % aller angeborenen sporadischen Aniridien im 1. Lebensjahr zu einem Wilms-Tumor. Diese Erkenntnis zusammen mit den Ergebnissen von GROSSMANN (64) sollte die Pädiater dazu veranlassen, bei Kindern mit kongenitalen Anomalien wie Aniridie oder Hemihypertrophie in gleichmäßigen Intervallen Urogramme zu erstellen, bis das Kind das 10.Lebensjahr überschritten hat.

2.7 Metastasierung des Wilms-Tumors

Der anfangs meist gut abgekapselte Tumor wächst zunächst expansiv und metastasiert relativ spät. Da er aber lange Zeit symptomlos verlaufen kann, wird er oft erst in einem Stadium entdeckt, in dem er, begünstigt durch seine leichte Verletzlichkeit, rasch und massiv metastasieren kann, wobei die hämatogene Metastasierung häufiger ist als die lymphogene.

Die Metastasierung ist die häufigste Gefahr und Todesursache bei den meisten Todesfällen; sie kann bereits bei der Diagnose vorhanden sein (Stadium IV), aber auch p.op. entstehen.

Die undifferenzierten Malignome metastasieren vorwiegend hämatogen. Durch Kapselpenetration kann der Tumor in seiner Umgebung oder in das Hohl-system einbrechen und recht häufig breitet er sich durch Invasion der intrarenalen Gefäße, der Nierenvenen und der V.cava hämatogen aus; über die V. cava erreicht er auf diesem Weg die Lungen sehr schnell.

Zwischen 10 % und 30 % der Wilms-Tumor-Patienten haben zum Zeitpunkt der Diagnose bereits Lungenmetastasen. Die Metastasierung insgesamt ist bei der Diagnose schon bei 10-40 % aller Wilms-Tumor-Patienten vorhanden (39, 40, 46, 85, 92, 108, 167)

Die gut differenzierten Geschwülste metastasieren vorwiegend über die retroperitonealen Lymphwege in die regionalen Lymphknoten.

In der Zeit vom 1.1.1969 bis zum 31.12.1977 wurden an der Urologischen Klinik Erlangen 30 Nephroblastome extirpiert, davon aber nur bei 22 Patienten Lymphknoten zur histologischen Untersuchung übersandt. Die Ergebnisse der histologischen Untersuchung sind in Tab.2.5 zusammengefaßt.

Lymphknotenmetastasen wurden histologisch bei 5 von diesen 22 Patienten nachgewiesen, was ca. 23 % ausmacht. Es zeigt sich hier eine ähnliche Tendenz wie beim Nierenkrebs: Mit lymphogenen Metastasen ist in erster Linie zu rechnen, wenn der Tumor über 10 cm Durchmesser aufweist, wenn makroskopische Veneneinbrüche und/oder perirenale Infiltrationen vorhanden sind.

Tab. 2-5 Lymphogene Metastasierung beim Wilms-Tumor
Urologische Uni.Klinik Erlangen 1969-1977

	Anzahl	davon N +
Gesamtkrankengut	22	5 $\hat{=}$ 23 %
Durchmesser $\geq$ 10 cm	12	3
Durchmesser $<$ 10 cm	10	2
Makroskopischer Veneneinbruch	2	1
Venen makroskopisch tumorfrei	20	4
Perirenales Gewebe infiltriert	4	2
Perirenales Gewebe tumorfrei	18	3

Bevorzugte Lokalisation der meist hämatogen gesetzten Fernmetastasen ist die Lunge gefolgt von Leber und Abdomen. Die am wenigsten befallenen Stellen sind: Omentum, Pleura, Skelett, Knochenmark, Gehirn, Glandula Parotis, Pankreas, Tonsillen und Haut. (10, 23, 85, 108, 110, 132, 170)

In Tab. 2-6 wird die Metastasierungshäufigkeit in % bei einer Anzahl von 781 Wilms-Tumoren aus 4 Statistiken angegeben.

Die Metastasierungsgefahr ist auch bei einer Tumorrupitur vor oder während der Operation oder bei einer Tumorzellaussaat als Folge übermäßiger Palpation vor der Operation, aber auch als Folge chirurgischer Manipulationen gegeben. LEMERLE et al 1976 (111) berichten von intraoperativen Tumorrupituren bei ca. 30 % aller nicht vorbehandelten Patienten. Sie berichten ferner, daß 61 % der rupturierten Wilms-Tumoren nachträglich metastasierten, aber nur 39 % der nicht rupturierten Wilms-Tumoren metastasiert haben, Tab. 2-7

Tab. 2-6 Lokalisation der Metastasierung beim Wilms-Tumor in %

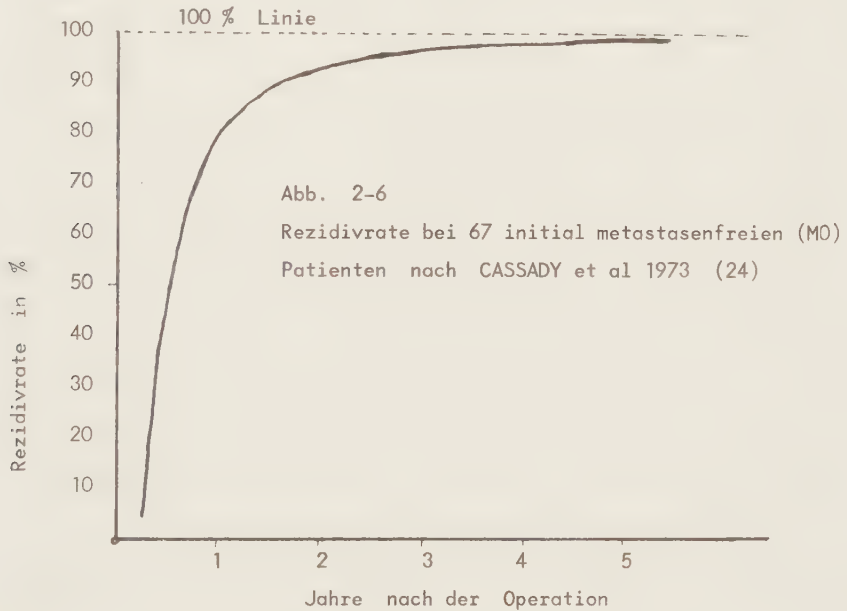
Lokalisation	LEDLIE (108) n=335	NEIDHARDT (132) n=143	BANNAYAN (10) n=55	LEMERLE (110) n=248
Lungen	31	80	78	46
Abdomen	16	33	64	24
Leber	-	-	42	-
Mediastinum	-	-	24	-
Nebennieren	-	-	11	-
Diaphragma	-	-	15	-
Kontralat.Niere	-	-	16	-
Knochen/Skelett	-	13	11	8
Urogenitaltrakt	-	-	6	2
Haut	-	-	5	1
Pankreas	-	-	3	-
Gehirn	-	2	4	1
Sonstiges	14	15	-	2

CASSADY et al 1973 (24) registrierten bei 20 von 156 Kindern eine intraoperative Tumorrupatur und bei unseren 30 Patienten rupturierte die Tumorkapsel 8 mal ($\hat{=}$ 27%).

Tab. 2-7 Metastasenlokalisation bei rupturierten und nicht rupturierten Wilms-Tumoren (111)

	Lungen	Bauchhöhle	Leber	Knochen	Sonstiges	Gesamt
Rupturierte	11	2	1	0	3	17
Nichtrupturierte	34	5	5	3	6	53

Eine intraoperative Tumorzellaussaat wurde aber auch bei schonendstem Vorgehen experimentell nachgewiesen (143,149) ; dabei hängt die Zahl der Metastasen von der Zahl der ausgesteuten Tumorzellen ab (83). Ferner läßt ein fast konstantes Intervall zwischen Operation und dem Zeitpunkt des Auftretens von Fernmetastasen evtl. auch auf eine intraoperative Tumorzellaussaat schließen. Mehr als 75 % aller Metastasen werden innerhalb 9 Monaten nach der Operation manifest (24,46,119,6). Bei 67 von 156, bei Diagnose metastasenfreien Patienten wird die Zeit bis zur Metastasierung in Abb. 2-6 wiedergegeben.



Die Häufigkeit und die Lokalisation der Metastasierung in Abhängigkeit vom Stadium der Erkrankung, nach einer Statistik von ARON 1974 (6), werden in Tab. 2-8 aufgeführt.

Tab. 2-8 : Häufigkeit und Lokalisation der Metastasen bei
initial metastasenfreien Wilms-Tumor Patienten
nach ARON 1974 (6)

STADIUM	ANZAHL DER PATIENTEN	LUNGEN	LEBER	ABDOMEN	KNOCHEN	LK	GESAMT
I	33	8	0	0	0	0	8/33= 24 %
II	19	6	0	0	0	1	7/19= 37 %
III	13	8	1	2	0	0	11/13= 85 %
V	8	4	0	2	0	0	6/8 = 75 %
TOTAL	73	26	1	4	0	1	32/73= 44 %

2.8 Angeborene Anomalien :

Epidemiologische Studien haben eine Beziehung zwischen angeborenen Anomalien und Neoplasie der Niere nachgewiesen, Abb. 2-7. Gerade der Wilms-Tumor ist ein Beispiel enger Beziehung zwischen Neoplasie bei Kindern und Teratogenese, denn das Vorkommen von Anomalien ist hier signifikant, (68,137)

Abb. 2-7 Überlappung angeborener Anoma- lien beim Wilms- Tumor	Wilms-Tumor		Riesenwuchs
	Urogenitale Anomalien	1	Hemihypertrophie
		4	Viscerale Cytomegalie
	3	2	Geistige Retardierung
			<u>Aniridie</u>
			Augenfehler
			Geistige Retardierung

MILLER und FRAUMENI 1964 (127) fanden bei einer retrospektiven Studie von 440 Wilms-Tumorkranken, bei 66 Fällen ($\hat{=}$ 15 %) angeborene Anomalien. Die für den Wilms-Tumor jedoch wichtigsten Anomalien, vor allem für die Früherkennung von Bedeutung, sind die nichtfamiliäre Aniridie und die angeborene Hemihypertrophie (64).

Aniridie : Die Häufigkeit der Aniridie beträgt in der Bevölkerung 1:50 000. Dagegen beträgt die Häufigkeit der nichtfamiliären Aniridie bei Kindern mit Wilms-Tumor 1:73 (nach MILLER et al 1964).

Hemihypertrophie : Die Häufigkeit der angeborenen Hemihypertrophie beträgt nach LECK et al 1968, 1:14 300 Geburten, verfolgt bis zu 6 Jahren. Die durchschnittliche Häufigkeit bei Wilms-Tumor Patienten beträgt hingegen 1:49, Tab. 2-9 (107)

Im Rahmen einer N.W.T.S. Studie, die 1969 begann, wurden auch die angeborenen Anomalien untersucht. Die vorläufige Auswertung des gesamten Materials von 574 gesicherten Wilms-Tumoren hat eine Rate von etwa 15 % (84/574) an angeborenen Anomalien ergeben, also bei fast jedem 6. Kind. Tab. 2-10 nach PENDERGRASS 1976 (137).

Tab. 2.9 : Wilms-Tumor und Hemihypertrophie nach SAUER 1977 (151)

Autor	WT	Anzahl	Häufigkeit
Massimo (1960)	23	3	1: 8
Miller (1964)	440	3	1:147
Fraumeni (1967)	225	7	1: 32
Bohi (1969)	76	2	1: 38
Berry (1970)	103	2	1: 52
Lampert (1974)	23	1	1: 23
Gesamt	890	18	1: 49

Tab. 2.10: Anomalien unter 547 Patienten mit Wilms-Tumor aus NWS (137)

Anomalie	Anzahl	Häufigkeit	♂	♀	Durchschn. Alter in Jahren
Aniridie	6	1:91	4	2	1.91
Andere Augenanomalien	9	1:61	4	5	3.29
Hemihypertrophie	18	1:30	11	7	3.63
Urogenitale Anomalien	24	1:23	15	9	3.52
Skelett-Muskel-Anomalien	16	1:34	8	8	3.93
Anomalien des ZNS	12	1:45	8	4	2.21
Herz-Anomalien	7	1:78	4	3	0.75
Andere Anomalien	7	1:78	4	3	4.26
Andere Primärtumoren	6	1:91	4	2	2.97

3. KLINIK DES WILMS-TUMORS

3.1 Symptomatik: Der Wilms-Tumor ist ein symptomarmer Tumor und wird aus diesem Grunde erst diagnostiziert, wenn er eine erhebliche Größe erreicht hat. Das häufigste Symptom ist eine palpable abdominelle Masse Und/ode eine Schwellung des Abdomens, welche von den Eltern meistens entdeckt wird, wenn sie schon übergroß ist. Weitere Erstsymptome in abnehmender Häufigkeit sind : Bauchschmerzen, Hämaturie, Anämie, Appetitlosigkeit, Fieber aus unbekannter Ursache. Symptome wie Müdigkeit, Gewichtsverlust, Übelkeit mit/ohne Erbrechen sind selten und solche wie Obstipation, Scrotalschwellung, Tachypnoe, Enuresis usw. werden noch seltener beobachtet. Erfahrungsgemäß werden 10-30 % aller Wilms-Tumoren nicht aufgrund der Erstsymptomatik entdeckt. Ein großer Anteil von etwa 15-20 % wird bei Allgemein- bzw. Vorsorge- oder Früherkennungsuntersuchungen und weitere 5-10 % nach einem Unfall oder nach einem Klinikaufenthalt wegen eines anderen Leidens entdeckt (46,92,101).

Bei unserem Patientengut wurden die Erstsymptome wie folgt bemerkt :

1. Eltern	20/30
2. Vorsorgeuntersuchungen	6/30
3. Nach klin. Aufenthalt	4/30
4. Nach Unfall	1/30

Wir unterscheiden deswegen zwischen Erstsymptomatik und klinischer Symptomatik. Aus Tab. 3-1 ist die Erstsymptomatik bei 1584 Kindern aus der Weltliteratur zu ersehen und in Tab. 3-2 wird die klinische Symptomatik dargestellt. Die Ergebnisse aus unserem Patientengut werden in Tab. 3-3 und Tab. 3-4 dargestellt.

Im folgenden werden die wichtigsten Symptome beim Wilms-Tumor etwas eingehender besprochen :

Palpabler Tumor : Der Wilms-Tumor zeigt ein ungewöhnlich schnelles Wachstum und kann in kurzer Zeit eine erstaunliche Größe erreichen, die gelegentlich über die Mittellinie hinausgeht. Die Tumormasse ist sehr gut vaskularisiert und leicht verletzlich. Es ist deswegen wichtig, übermäßige Palpation nach Möglichkeit zu vermeiden und sich auf die notwendigen diagnostischen und differenzialdiagnostischen Maßnahmen zu beschränken, um eine innere Blutung und damit eine Ausbreitung von Tumorzellen nicht zu erleichtern.

Hämaturie:

Man findet eine Hämaturie bei 15-20 % der Wilms-Tumor-Patienten. Sie kann unregelmäßig und ohne erkennbaren Anlaß, oft bei sich gesund und wohlführenden Kindern auftreten und kann verschieden lange Dauer haben. Nicht alle Patienten mit Hämaturie haben ein aufgetriebenes Abdomen. Als Ursache werden Arosionsblutungen von Gefäßen oder der Durchbruch der Geschwulst in das Nierenbecken angegeben. Beim Symptom Hämaturie muß deswegen eine Ausscheidungsurographie (AUR) unverzüglich durchgeführt werden. Nach unseren Erfahrungen gewinnt man dadurch sehr viel Zeit.

Anämie:

Sie entsteht gewöhnlich sekundär als Folge einer Blutung innerhalb des Tumors und weniger aufgrund der Hämaturie oder Tumorinvasion des Knochenmarks. Um die Anämie richtig zu erfassen, müßte man die Werte Hämoglobin, Hämatokrit und Erythrozytenzahl gemeinsam berücksichtigen. Da aber in vielen Krankengeschichten diese Werte unvollständig sind, kann keine genaue Angabe gemacht werden. Bei unseren Patienten setzten wir als Kriterium das Absinken der Hämoglobinkonzentration unter 10.0 g %. Erfahrungsgemäß müßte die Mehrheit der Wilms-Tumor-Patienten anämisch sein.

Hypertonie:

Ursprünglich wurde die Hypertonie als Folge einer renalen Ischämie aufgefaßt. Heute gibt es neuere Erkenntnisse, wonach das Renin, ein vom Tumor produziertes und die Vasokonstriktion förndes Hormon als Ursache der Hypertonie gilt. Systolische Werte bis zu 260 mmHg und diastolische Werte bis zu 110 mmHg werden dokumentiert. Das genaue Vorkommen der Hypertonie ist nicht bekannt.

Schmerzen:

Bei Durchsicht unseres Patientengutes stellen wir fest, daß fast ausschließlich die älteren Kinder über Schmerzen klagten und die Angaben über den Schmerz unvollständig waren, was mit dem Alter der Kinder zusammenhängt. Im Hinblick auf die Ursachen der Schmerzen unterscheidet man a) die kolikartigen Schmerzen, die durch Blutgerinnsel oder zerfallenes

Tumorgewebe beim Passieren der Harnleiter verursacht werden, b) chronisch dumpfe Schmerzen, die durch den Druck erklärt werden können, den die Tumormasse auf ihre Umgebung ausübt (23) und c) neuralgische Schmerzen bei bestehenden Metastasen im Bereich der Wirbelsäule.

BKS:

Die Blutsenkungsgeschwindigkeit kann mäßig bis sehr erhöht sein, ist aber nicht von sehr großer diagnostischer Bedeutung, da sie nicht immer erhöht sein muß. So hatten nur 16 unserer Patienten eine hohe BKS.

Leukozytose:

Im allgemeinen ist die Leukozytenzahl erhöht. Von einer Leukozytose spricht man ab $10\,000\text{ Leukos/mm}^3$. Bei unseren 30 Patienten hatte die Hälfte mehr als $10\,000\text{ Leukos/mm}^3$.

Tab. 3-1

TAB. 3-1 : ERSTSYPHOMATIK BEI 1584 WILMS-TUMOR PATIENTEN AUS DER LITERATUR (ALLE WERTE IN %)

LFN	AUTOR LIT. ANG.	KENNY (92) N=49	ARON (6) N=81	PEREZ (138) N=49	CASSADY (24) N=130	DEVENS (46) N=100	TRUCKENBRODT (164) N=767	NEIDHARDT (132) N=248	BRITTELL (19) N=25	STARK (160) N=15	COERDT (29) N=120	MITTEL N=1584
SYMPTOM ↓	ANZAHL											
1. PALPABLER TUMOR		63.26	96.00	90.00	86.15	49.00	56.90	94.00	76.00	66.66	40.83	71.28
2. BAUCHSCHMERZEN		24.48	25.00	25.00	36.92	37.00	22.60	39.00	40.00	26.66	30.83	30.75
3. HÄMATURIE		16.32	12.00	20.00	33.07	14.00	14.90	24.00	28.00	33.33	11.66	20.73
4. BLÄSSE / ANÄMIE		--	--	20.40	--	--	--	--	--	--	--	20.40
5. APPETITLOSIGKEIT		--	--	--	17.70	--	--	--	--	--	--	17.70
6. FIEBER		14.28	20.00	30.00	23.07	17.00	5.40	--	8.00	26.66	14.16	17.26
7. MÜDIGKEIT / SCHWÄCHE		--	--	--	--	18.00	--	--	--	--	15.00	16.50
8. GEWICHTSVERLUST		--	--	20.00	6.92	20.0	13.80	--	12.00	--	16.66	14.90
9. ÜBELKEIT		--	--	--	10.00	--	--	--	--	--	--	10.00
10. MAGEN-DARM SYMPTOMATIK		--	--	--	6.91	3.00	9.30	--	12.00	26.66	2.40	7.34
11. ERBRECHEN / ÜBELKEIT		--	7.00	--	8.46	9.00	--	--	4.00	--	7.50	7.20
12. INFektion DER OB. LUFTWEGE		--	--	--	6.92	3.00	--	--	--	--	2.50	4.14
13. ERNÄHRUNGSSTÖRUNGEN		--	--	--	--	4.00	--	--	--	--	3.20	3.60
14. SONSTIGES		--	--	--	8.46	--	--	16.00	--	--	--	12.23

TAB. 3-2 : KLINISCHE SYMPTOMATIK BEI 178 WILMS-TUMOR PATIENTEN AUS DER LITERATUR
(ALLE WERTE IN %)

LFN	SYMPTOM	KÜRZ 1977 (101) N = 43	COERDT 1969 (29) N = 120	STARK 1972 (160) N = 15	DURCHSCHNITT N = 178
1	PALPABLER TUMOR	83.90	94.00	100.00	92.63
2	HOHE BKS	--	55.90	66.66	76.95
3	LEUKOCYTOSE	--	56.50	46.66	51.58
4	ANÄMIE	18.60	49.20	33.33	33.71
5	HYPERTONIE	6.90	73.80	13.33	31.34
6	PATHOLOGISCHER URIN	--	26.00	--	26.00
7	FIEBER	11.60	19.00	46.66	25.75
8	HÄMATURIE	27.90	14.00	26.66	22.85
9	INGUINALE LK	2.30	--	--	2.30
10	TACHYPNOE	2.30	--	--	2.30

Tab. 3.3 : Erstsymptomatik bei unserem Patientengut von 30 Kindern
CUK-Erlangen 1969-1977

Symptom	Anzahl	Rate in %
Palpabler Tumor	20	66.66
Bauchschmerzen	11	36.66
Fieber	8	26.66
Blässe	6	20.00
Hämaturie	5	16.66
Appetitlosigkeit	2	6.66
Sonstiges	5	16.66

Tab. 3.4 : Klinische Symptomatik bei unserem Patientengut von 30 Kindern
CUK-Erlangen 1969-1977

Symptom	Anzahl	Rate in %
Palpabler Tumor	23	76.66
Hohe BKS	16	53.33
Leukocytose	15	50.00
Fieber	10	33.33
Hypertonie	10	33.33
Anämie	9	30.00
Hämaturie (Makro-, Mikro-)	6	20.00
Sonstiges	5	16.66

3.2 Einweisungsdiagnosen und präoperative Fehldiagnosen

Da der Wilms-Tumor nicht sehr häufig vorkommt, werden von den Kinderärzten bzw. Hausärzten etwa 20-30 % der eigentlichen Wilms-Tumor Patienten mit einer anderen Verdachtsdiagnose in die Klinik eingewiesen. Umgekehrt kann es aber auch passieren, daß Patienten mit der Verdachtsdiagnose Wilms-Tumor eingewiesen werden, die aber etwas anderes haben. Es ist dann die Aufgabe der Klinik, durch Anwendung von schnellen und bewährten diagnostischen Verfahren, die Verdachtsdiagnose zu bestätigen oder aber zu entschärfen und die richtige Diagnose zu stellen.

Durch die verfeinerten diagnostischen und differentialldiagnostischen Maßnahmen kann man heute in der Klinik den Wilms-Tumor von anderen Erkrankungen ähnlicher Symptomatik mit großer Sicherheit abgrenzen und zwar in 90-95 % der Fälle. Die Rate der Fehldiagnosen beträgt also trotz allem ca. 5-10 %. Etwa die Hälfte dieser Fälle, ca. 3-5 %, stellen benigne Erkrankungen dar, Tab. 3-5 und Tab. 3-6. Diese Tatsache, die in manchen Fällen schwerwiegende Konsequenzen haben kann, sollte auch und insbesondere den Befürwortern der präoperativen Behandlung (z.B. Bestrahlung) zu denken geben. Aus Tab. 3-5 und Tab. 3-6 kann man sehen, daß von den benignen Erkrankungen, die als Wilms-Tumor fehldiagnostiziert werden, die cystischen Erkrankungen am häufigsten vorkommen. Diese Einzelheiten werden absichtlich hervorgehoben, da die Operation einer Cystenniere oder einer Hydronephrose einen retroperitonealen Flankenschnitt als Zugangsweg erfordert und nicht wie beim Wilms-Tumor einen transabdominal transperitonealen Zugangsweg.

Tab. 3-5 : Fehldiagnosen bei 442 Patienten nach LEMERLE et al 1976 (111)

Verfehlte Diagnose	Anzahl	Dignität
1. Neuroblastom	19	Maligne Erkrankungen
2. Carcinom	5	
3. Lymphangiosarkom	1	
4. Fibrosarkom	1	
5. Mesoblastisches Nephrom	4	Benigne Erkrankungen
6. Cysten	11	
7. Hydronephrose	3	
Gesamt	44	10 %

Tab. 3-6 : Fehldiagnosen bei 606 Patienten nach D'ANGIO (43)

(N W T S)

Verfehlte Diagnose	Anzahl	Dignität
1. Neuroblastom	9	
2. Hypernephrom	2	
3. Rhabdomyosarkom der Niere	1	Maligne Erkrankungen
4. Leiomyosarkom der Niere	1	2.7 %
5. Renales Cell Carcinom	1	
6. Fibrosarkom	1	
7. Leiosarkom	1	

8. Polycystische Niere	5	
9. Renales Karbunkel	1	
10. Benignes Teratom	1	
11. Multicystische Niere	3	Benigne Erkrankungen
12. Blutung in die Nebenniere	1	2.3 %
13. Kongenitale Nierenthrombose	1	
14. Multilokuläre Cyste	1	
15. Dysplastische Niere	1	

Gesamt ,	30	5.0 %

Bei unserem Patientengut von 30 Kindern kamen 16 mit dem Verdacht auf Wilms-Tumor, 6 mit Verdacht auf einen Bauchtumor, 2 mit Verdacht auf Cystennieren und die restlichen 6 mit jeweils einer anderen Verdachtsdiagnose, Tab. 3.-7. Alle diese Patienten wurden jedoch als Wilms-Tumor richtig diagnostiziert und entsprechend behandelt. Im Beobachtungszeitraum 1969-1977 hatten wir auch eine Fehldiagnose zu verzeichnen. Die richtige Diagnose wurde postoperativ gestellt und hieß : Ureterolithiasis, Pyonephrose und chronische Pyelonephritis; dieser Patient wurde von der Untersuchung ausgeschlossen.

Tab. 3-7 : Einweisungsdiagnosen bei unserem Patientengut

Einweisungsdiagnose	Anzahl	Rate in %
1. Verdacht auf Wilms-Tumor	16	53.33
2. Verdacht auf Bauchtumor	6	20.00
3. Cystennieren	2	6.66
4. Mucoviszidose	1	3.33
5. Pleuritis Carcinomatosa	1	3.33
6. Appendicitis	1	3.33
7. Hydronephrose	1	3.33
8. Milztumor	1	3.33
9. Diagnostische Lap. (Wilms-Tumor)	1	3.33
Gesamt	30	100.00

3.3 Diagnostik

3.3.1 Allgemeinärztliche Untersuchungsbefunde:

Bei der Inspektion zeigt das Abdomen von Patienten mit Wilms-Tumoren häufig einen charakteristischen Aspekt. Je nach Sitz des Tumors ist entweder die rechte oder die linke Seite des Abdomens vorgewölbt. Die Vorwölbung kann auf den epigastrischen Bereich oder den Oberbauch beschränkt sein, oder aber vom Rippenbogen bis in das kleine Becken reichen und eine Flankenverbreiterung bedingen.

Bei der Palpation (Vorsicht! Tumorzellaussaat in die Blutbahn) findet sich meistens ein faust- bis kindskopfgroßer beweglicher oder unbeweglicher Tumor von derber Konsistenz und glatter, selten höckriger Oberfläche, die gegen die Leber häufig nicht abgrenzbar ist. Leber und Milz sind nur in seltenen Fällen tastbar vergrößert, hingegen fallen

gelegentlich vergrößerte cervicale, axilläre oder inguinale Lymphknoten oder eine verstärkte abdominale Gefäßzeichnung auf.

Der Wilms-Tumor ist gelegentlich auch mit angeborenen Anomalien assoziiert, wie z.B. die nichtfamiliäre Aniridie, die Hemihypertrophie u.a.

3.3.2 Labordiagnostik

B K S : Die diagnostische Bedeutung der Blutsenkung ist nur gering. Sie kann bei Wilms-Tumor Patienten (extrem) beschleunigt sein, muß aber nicht. So zeigten nur 53.3 % unserer Patienten eine erhöhte BKS bei Aufnahme.

Blutbild : Wie alle bösartigen konsumierenden Erkrankungen, bedingt der Wilms-Tumor typische Veränderungen im Blutbild. Im Differentialblutbild zeigt sich eine deutliche Linksverschiebung, d.h. es sind mehr Vorstufen der Blutzellen als reife Zellen zu sehen. Diese Polycythämie kann für eine vermehrte Aktivität des auch vom Tumor gebildeten Erythropoietins sprechen. Die Zahl der Erythrozyten und ihr Hämoglobinwert ist vermindert, die Zahl der Leukozyten ist dagegen erhöht.

Anämie : Anämie und erhöhte Blutsenkung können nach KURZ et al 1977 Ausdruck eines fortgeschrittenen Stadiums sein (101).

Harnuntersuchung : Dabei fällt neben einer Albuminurie gelegentlich eine Pyurie und relativ häufig eine Hämaturie auf. Tumorzellen finden sich jedoch selten im Urin.

Weitere Untersuchungen, wie Elektrolyte, BUN (Bonded Urine Nitrogen), Kreatinin, Vanillinmandelsäure (VMS) werden auch routinemäßig durchgeführt, sie sind jedoch von geringerer diagnostischer Bedeutung. Lediglich die VMS kann zur Abgrenzung des Wilms-Tumors vom Neuroblastom herangezogen werden. So ist sie beim Wilms-Tumor normal, während sie beim Neuroblastom signifikant erhöht ist.

Neuere Untersuchungen weisen ferner daraufhin, daß der Wilms-Tumor ein sekretorisches Neoplasma darstellt. So fand man bei Wilms-Tumor-Patienten folgende dafür sprechende Indikatoren :

- a. erhöhte Plasma- und Tumorreninaktivität mit Hypertonus
- b. erhöhte Plasmaerythropoietin präoperativ, die postoperativ und nach Behandlung von Metastasen normalisiert wurde, und
- c. ein abnormales Serum-Mucopolysaccharid.

Da jedoch die Bestimmung dieser Indikatoren relativ lange Zeit braucht, sind sie diagnostisch (noch) nicht von Bedeutung.

3.3.3 Röntgenologische Diagnostik

Um einer möglichst frühzeitigen und sicheren Diagnose Willen, der alle Autoren größte prognostische Bedeutung zuschreiben, muß auch beim geringstem Tumorverdacht umgehend eine röntgenologische Untersuchung des Kindes stattfinden. Das Ausscheidungsurogramm (A U R) und die Abdomenleeraufnahme stehen dabei an erster Stelle. Ergänzend dazu stehen die Tomographie, die Sonographie (Ultraschall) und die Angiographie als wertvolle diagnostische Maßnahmen zur Verfügung. Die retrograde Pyelographie ist hier nicht erforderlich und auch nicht indiziert.

Zur Abklärung von Metastasen wird routinemäßig eine Lungenübersichtsaufnahme und gelegentlich ein Szintigramm angefertigt. Die Lymphographie, die bei den Erwachsenen zur Abklärung von Lymphknotenmetastasen angewandt wird, ist bei Kindern schwer durchzuführen und vom niedrigen Aussagewert, sodaß sie hier keine Anwendung findet.

Abdomenleeraufnahme: Sie reicht von der Symphyse bis zum Zwerchfell und läßt oft schon ein vorläufiges Urteil über Tumorlokalisation, Organzugehörigkeit, Beziehung zu den Nachbarorganen, Tumordinfiltration der großen Gefäße und Funktionstüchtigkeit der Niere zu. Sie ermöglicht weiterhin die Abgrenzung gutartiger Prozesse, und den Ausschluß extrarenaler Tumoren. Sind Verkalkungen zu sehen, so kann ihr Bild differentialdiagnostische Hinweise über Wilms-Tumor und Neuroblastom geben. So ist die feinkörnige diffuse Verkalkung beim Neuroblastom charakteristisch, während man beim Wilms-Tumor periphere, dem Bild einer Eierschale ähnliche Verkalkungen auftrifft.

Die Abdomenleeraufnahme ist Bestandteil eines vollständigen AUR, sie wird deswegen bei Anfertigung eines AUR nicht gemacht, da überflüssig.

Ausscheidungsurographie (AUR) : Sie ist nach Ansicht der meisten Autoren das aufschlußreichste diagnostische Verfahren und sollte bei jedem Kind mit einer Tumorsymptomatik durchgeführt werden. Mit einer AUR können im einzelnen beurteilt werden:

- a) Die Nierenfunktion: Sie ist gestört, wenn die betreffende Niere kein promptes, dichtes Pyelogramm gibt und ist bei 20 % der Wilms-Tumoren festzustellen. Ein totaler Ausfall der Nierenfunktion ist extrem selten beim Wilms-Tumor, dagegen aber charakteristisch bei der angeborenen Cystenniere. Bei der Hydronephrose findet man meistens eine eingeschränkte verzögerte Funktion. Zur Abklärung einer Cystenniere sollte man evtl. die Sonographie (Ultraschall) anwenden.
- b) Die Verlagerung des Hohlsystems wird bei 2/3 der Wilms-Tumoren beobachtet. Die Verdrängung kann oft sehr eindrucksvoll und von solchem Ausmaß sein, daß sich beide Sammelsysteme auf der einen Seite des Abdomens befinden. Die stark verlagerten Nierenkelche überlagern sich gelegentlich mit Rippen oder mit dem knöchernen Becken und können leicht übersehen werden und zu Fehldiagnosen führen. Beim Neuroblastom kann die gesamte Niere mit dem Hohlsystem verlagert sein. Der extrarenale Charakter dieser Verlagerung kann tomographisch nachgewiesen werden. Beim Hamartom und bei der renalen Dysplasie ist eine Streckung des Hohlsystems mit Defekten im Nephrogramm zu finden.
- c) Eine Verdrehung des Hohlsystems wird bei 50 % der Wilms-Tumoren gefunden. Hierbei erscheinen die Kalyces mayores verlängert und krummlinig gebogen, die Kalyces minores plump und erweitert oder verflacht. Ein ähnliches Bild bietet das renale Carcinom, jedoch selten bei Kindern unter 7 Jahren, ebenso das Neuroblastom. Auch hier muß zur Differenzialdiagnose ein Tomogramm angefertigt werden.
- d) Eine Vergrößerung und Verplumpung des Hohlsystems ist bei etwa 40 % der Wilms-Tumoren zu finden. Eine pelvische Hydronephrose ist nicht charakteristisch für den Wilms-Tumor, wohl aber für die kongenitale Hydronephrose. Solitäre Cysten der Niere nehmen gewöhnlich auch die Form einer Hydrokalyx an, bei gleichzeitiger Zerstörung des renalen Parenchyms (47). Auch hier können ergänzende diagnostische Maßnahmen wie die Sonographie zur Klärung beitragen.

- e) Eine mediale Verschiebung des Ureters bei einem Tumor des unteren Pols findet man bei etwa 15 % der Fälle.

Tomographie: Diese wird bei Bedarf ergänzend zur AUR durchgeführt, um Details einer bestimmten Ebene scharf abzubilden und die vor- und hintereinander liegenden Details zu verwischen, z.B. differenzialdiagnostische Abklärung eines extrarenalen Tumors (Neuroblastom) und des Wilms-Tumors.

In den meisten Fällen reicht ein AUR und evtl. ein Tomogramm zur Abklärung des Wilms-Tumors. Sollten aber trotzdem irgendwelche Unklarheiten bestehen, so stehen einem noch zusätzlich die Sonographie und die Angiographie zur Verfügung

Sonographie : (= Ultraschall) : In den letzten Jahren gewinnt die Ultraschalldiagnostik immer mehr an Bedeutung, insbesondere in Kombination mit der AUR. Diese Methode reicht meistens zur Differenzialdiagnose zwischen Wilms-Tumor und einer cystischen Veränderung bzw. Hydronephrose aus. Sie ist dazu einfach und ohne jedes Risiko für die jungen Patienten. Der Tumor erscheint im A-Scan als eine große homogene Fläche und im B-Scan als eine echofreie Zone. Keiner von beiden unterscheidet sich vom normalen Parenchym, jedoch zusätzliche verschieden starke Echos innerhalb des Tumors, möglicherweise als Folge von Nekrosen, können mit akustisch unterschiedlichen Signalen von schwächer reflektierenden, den Tumor umgebenden Strukturen, eine Differenzierung vom normalen Parenchym ermöglichen (77).

Die Differenzierung von echofreien , Flüssigkeit enthaltenden Massen oder Räumen kann leicht erfolgen.

Angiographie : Wenn die Diagnose trotz AUR und Ultraschall unklar ist und wenn die sofortige Operation nicht als Methode der Wahl angesehen wird, ist die Angiographie indiziert , ein Verfahren, das erst in den letzten Jahren an Bedeutung gewonnen hat (74). Durch die Angiographie erhält man Informationen über die Bestätigung eines Tumors, über die Blutversorgung, Verschiebungen und Verformungen des Nierenstiels und der Gefäße, sowie über Tumormassen und Metastasen, die nicht bekannt waren (123). Darüberhinausträgt die Angiographie zur Aufdeckung eines bilateralen Wilms-Tumors

entscheidend bei. Das wichtigste angiographische Verfahren, welches nach Möglichkeit angewandt wird, ist die superselektive Arteriographie nach SELDINGER (percutan ,transfemoral), die schon bei Kindern nach dem 4. Lebenstag anwendbar ist. Einige Autoren berichten von einer floriden Tumorzirkulation, abnormen Gefäßen mit abrupten Richtungsänderungen und arteriovenösen Anastomosen. Eine gewisse feinknotige Beschaffenheit der Tumorgefäße kann auch gesehen werden, (57 , 123,126,128).

Die Cavographie ist ein zusätzliches Hilfsmittel, welches die Beziehung des Tumors zu den benachbarten Organen erkennen läßt, wie z.B. das Einwachsen in die V. cava (3); sie ist jedoch nicht unbedingt notwendig und da sie auch nicht ungefährlich ist, findet sie kaum noch Anwendung.

Die transumbilikale Angiographie wird zur Untersuchung eines Neugeborenen (bis 3 Tage alt) mit Bauchtumor-Symptomatik angewandt (139).

3.4 Differentialdiagnostik.

Die häufigsten Erkrankungen, die differentialdiagnostisch vom Wilms-Tumor abgegrenzt werden müssen sind :

- a) die Hydronephrose
- b) das Neuroblastom
- c) die cystischen Nierenerkrankungen

Nicht so häufig wie diese drei Erkrankungen, aber differentialdiagnostisch bedeutsam sind ferner das Nebennierenhämatom, die Nierenleukämie und das Nierenzellkarzinom. Erkrankungen wie die xanthomatöse Form der Pyelonephritis, die Nierenthrombose und die Glykogenose sind sehr selten.

Bereits im Kapitel 3.3 wurde einiges zur Differentialdiagnostik gesagt. Im folgenden noch einige Ausführungen zur Abgrenzung der wichtigsten Erkrankungen.

Hydronephrose : sie steht mit rund 80 % an der Spitze der Nierenvergrößerungen (181) und ist meist durch Stauung der ableitenden Harnwege bedingt. Beim Tastbefund ist die Nierenform erhalten und der Tumor weniger ausgeprägt als im fortgeschrittenen Stadium des Wilms-Tumors.

Die Abgrenzung im Ausscheidungsurogramm bereitet in der Regel keine Schwierigkeiten. Besonders bei der Spätaufnahme kommt nach einer oder mehreren Stunden die gleichmäßige Erweiterung und Verplumpung des Hohlraumsystems einer oder beider Nieren zur Darstellung. Sollte aber das Ausscheidungsurogramm nicht reichen, kann die Sonographie meistens weiter helfen.

Neuroblastom : Das Neuroblastom der Nebenniere und der pararenalen Ganglien sind mit rund 40 % an den malignen Tumoren der Nierenregion beteiligt und manifestiert sich ebenfalls meist in den ersten Lebensjahren (8,70). Die Erstsymptome werden im Gegensatz zum Wilms-Tumor in 60-70 % der Fälle durch Metastasen verursacht, die sich bevorzugt im Skelettsystem (Schädel, Orbita Femur, Humerus), beim Säugling in der Leber ansiedeln. Das Neuroblastom ist zur Zeit der Diagnose im Durchschnitt kleiner als der Wilms-Tumor, kann jedoch Kinderkopfgröße erreichen und die Mittellinie überschreiten. Seine Konsistenz ist derber und höckeriger, Abb. 3-1.

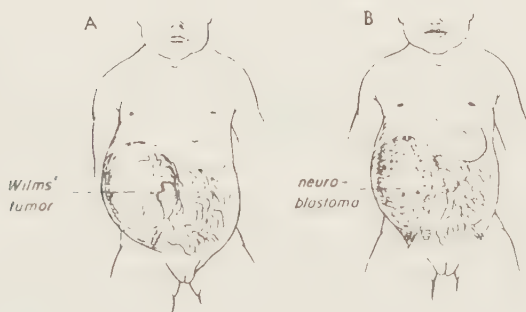


Abb. 3-1

Schematische Darstellung des Wilms-Tumors und des Neuroblastoms: Die Umrisse des Wilms-Tumors sind glatt und rundlich, die des Neuroblastoms unregelmäßig, manchmal knotig und oft die Mittellinie überschreitend.

In der Abdomenleeraufnahme sowie im Ausscheidungsurogramm weist das Neuroblastom bei mindestens 20 % der Fälle feinförmige Verkalkungen auf, während letztere beim Wilms-Tumor mit nur 3-10 % angegeben werden (18,147).

Differentialdiagnostisch wichtig ist das Tomogramm, welches den extrarenalen Charakter des Tumors erkennen läßt; ebenso wichtig ist die Bestimmung der Vanillinmandelsäure (VMS) im Urin, die in etwa 85 % der Fälle erhöht und mit einer vermehrten Ausscheidung von Homovanillinmandelsäure verbunden ist, (MÜHLBAUER 1969). Die Bestimmung von VMS dauert jedoch lange und so wird die endgültige Diagnose intraoperativ gestellt, da die operativen Maßnahmen die gleichen sind.

Cystische Nierenerkrankungen : Cysten kommen in unterschiedlicher Größe solitär und multipel, ein- oder doppelseitig vor und können differentialdiagnostische Schwierigkeiten bereiten, da ihr Ausscheidungsurogramm dem des Wilms-Tumors ähnlich ist und sie auch in Verbindung mit einem Wilms-Tumor entstehen. Zur genaueren Abklärung kann hier die Sonographie angewendet werden. Für den Operateur ist es insofern von Bedeutung, als daß bei einer Operation von Cysten oder Hydronephrose der lumbale Zugang gewählt wird, wogegen beim Wilms-Tumor transabdominale transperitoneale Zugangsweg indiziert ist.

S o n s t i g e s : Das Nebennierenhämatom bietet häufig ein ähnliches Bild wie der Wilms-Tumor, vor allem angiographisch, sodaß es differentialdiagnostische Schwierigkeiten bereiten kann.; zwar ist auch hier eine operative Revision notwendig, die Niere braucht jedoch nicht geopfert zu werden. Man soll deswegen hierbei stets daran denken.

Die Leukämie und die Glykogenose der Niere lassen sich differentialdiagnostisch vom Wilms-Tumor durch Spezialfärbung des Knochenmarkpunkts abgrenzen. Das Nierenzellkarzinom bereitet mehr Schmerzen als der Wilms-Tumor und im Durchschnitt tritt hier häufiger eine Hämaturie auf; die beiden Malignome sind zwar nicht sicher voneinander zu trennen, was aber weniger von Bedeutung ist, da beide Tumoren eine Nephrektomie erfordern.

4. BEHANDLUNG

4.1 Allgemeines

Das Vorgehen nach der Diagnose eines Wilms-Tumors wird in Abb. 4-1 in Form eines Flußdiagramms schematisch dargestellt.

Chirurgie, Radiotherapie und Chemotherapie sind die drei Hauptmodalitäten der Behandlung. Die Kombination dieser drei Modalitäten liefert jedoch die besten Ergebnisse, wobei das Herausfinden der günstigsten Kombination eine Frage der Erfahrung, der systematischen Behandlung und der Auswertung der Behandlungsergebnisse von möglichst vielen Patienten ist.

Entscheidend für die Prognose des Wilms-Tumors ist die initiale Ausdehnung des Tumors (50,100). Je größer der Primärtumor, desto ausgeprägter die Infiltration benachbarter Strukturen und desto fortgeschrittener die Metastasierung ist, desto schlechter ist die Prognose.

Die Basis der Behandlung bildet heute nach wie vor die operative Entfernung des Tumors. Diese kann jedoch, vor allem bei großen, die Kapsel durchbrechenden oder in die Gefäße einwachsenden Tumoren (bei den sog. "inoperablen Tumoren"), Schwierigkeiten bereiten bzw. zu Komplikationen führen, wobei stets die Gefahr der intraoperativen Tumorruptur und der Tumorzelloussaat durch chirurgische Manipulationen drohen, die wiederum zu einer späten Metastasierung führen können. Um die Metastasierungs- und Mortalitätsrate zu senken, treffen die Therapeuten entsprechende Maßnahmen. So führen einige Autoren eine präoperative Behandlung zur Devitalisierung der Tumorzellen und zur Verkleinerung der Tumormasse durch (40,70,83).

Die meisten Autoren jedoch stehen einer Vorbehandlung mit großer Skepsis gegenüber. Statt dessen führen sie die Tumornephrektomie so schnell wie möglich durch, um Zeit zu sparen und sind gleichzeitig bemüht, ihre Operationstechnik so zu verbessern und die postoperative Behandlung so auszulegen, daß dadurch die Gefahr der erwähnten Metastasierung möglichst klein gehalten wird und sehr hohe Überlebensraten erzielt werden. Bereits während der Operation geben Operateur und Pathologe ihr Urteil ab, wobei die Verdachtsdiagnose bestätigt wird oder nicht. Wird die

Diagnose bestätigt, so führt der Operateur die radikale Tumornephrektomie entsprechend zu Ende und der Pathologe teilt den Wilms-Tumor aufgrund seiner Ausbreitung in ein Stadium bzw. eine Gruppe ein. Diese Stadieneinteilung geschieht nach eingehender histopathologischer Untersuchung des Nephrektomiepräparates und sämtlicher Lymphknoten nach einem bewährten Schema wie das von NWTs. Von dieser histopathologischen Stadieneinteilung hängt es dann ab, welche therapeutischen Konsequenzen gezogen werden.

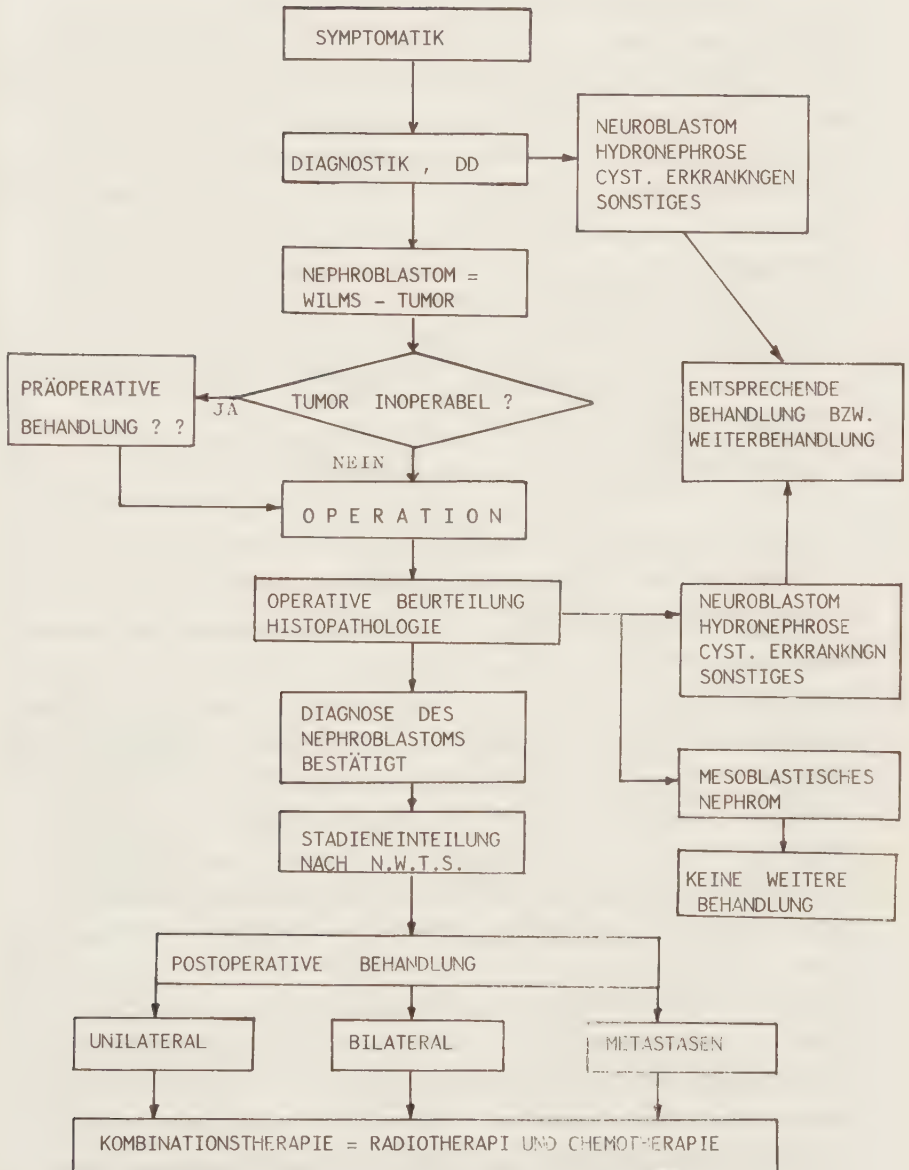


Abb. 4-1 Schematisches Flußdiagramm zum Vorgehen bei der Diagnose eines Nephroblastoms.

4.2 Die präoperative Behandlung

Die präoperative Behandlung hat als Ziel , die Verminderung des Metastasen- und Rezidivrisikos. Dieses Ziel kann einerseits erreicht werden durch Verkleinerung der Tumormasse und der daraus resultierenden erleichterten Operation und andererseits durch Devitalisierung der Tumorzellen und damit Senkung der Angehrate für die bei der Operation explantierten Tumorzellen (48). Neben diesen Vorteilen gibt es aber auch Argumente, die gegen eine präoperative Behandlung sprechen. Die wichtigsten dieser Argumente sind:

- a. Zeitverlust und damit steigende Metastasierungsgefahr.
- b. Gefahr der Kolliquationsnekrosen und damit erst recht einer intraoperativen Tumorroptur.
- c. Gefahr der Verwachsungen mit der Tumorumgebung (Fibrosen)
- d. Gefahr der Beschädigung von normalen Geweben und Organen bei Fehldiagnosen benigner Erkrankungen wie Hydronephrose, cystische Erkrankungen der Niere, mesoblastisches Nephrom etc.

Aus dieser Argumentenliste geht hervor, daß eine Vorbehandlung insbesondere aber eine Vorbestrahlung mit vielen Nachteilen behaftet ist. So kann man bei einer Durchsicht der Weltliteratur diesbezüglich folgendes feststellen: Die Vorbestrahlung gilt heute als umstritten und wird, mit Ausnahme von wenigen europäischen Behandlungszentren, nicht mehr durchgeführt. Die meisten Autoren behandeln nach den Empfehlungen von NMTS, wonach auf eine Vorbestrahlung verzichtet wird und, wenn überhaupt, nur noch eine Tumorverkleinerung bei sehr großen Tumoren des Stadiums IV durch präoperative Gabe von Vincristin kurz vor der Operation angestrebt wird.

Die Befürworter der präoperativen Bestrahlung können in zwei Gruppen unterteilt werden. Die erste Gruppe besteht aus Autoren, die grundsätzlich eine präoperative Behandlung durchführen (83,84,101) und der zweiten Gruppe gehören Autoren an, die eine präoperative Behandlung differenziert anwenden und zwar bei den sog. "inoperablen Tumoren". Für einen "inoperablen Tumor" gelten nach KUMAR (100) folgende 5 Kriterien:

1. Extrem großer Tumor mit einem Durchmesser, der größer als 10 cm ist
2. Infiltration des Peritoneums und benachbarter Strukturen.
3. Metastasierung in der Lunge bei Diagnose.
4. Die Operation komplizierende Faktoren, wie schwere Hypertension und schwere Bronchitis.
5. Befall beider Nieren, simultan und sequentiell.

Wichtigste Voraussetzung für eine präoperative Behandlung ist eine sichere und gut dokumentierte Diagnose. Die Behandlung kann in Form einer Radiotherapie, Chemotherapie oder Kombinationstherapie erfolgen.

Bei der Radiotherapie unterscheidet man die langzeitige, die einer Tumorverkleinerung dient und der kurzzeitigen, die der Devitalisierung von Tumorzellen dient.

Bei der langzeitigen wird der Tumor in langfristig niedrigen Dosierung eine Gesamtdosis von 1000-2000 rad durch zwei opponierende Felder verabreicht. Das Intervall zwischen Bestrahlungsende und Operation schwankt zwischen 0 und 10 Tagen (78), abhängig von der initialen Tumorausdehnung.

Bei der kurzzeitigen Radiotherapie werden dem Tumor an 3 aufeinanderfolgenden Tagen jeweils 600 rad durch 2 opponierende Felder verabreicht. Am 3. Bestrahlungstag wird unmittelbar nach der Bestrahlung die Operation angeschlossen.

Die präoperative Chemotherapie dient der Tumorverkleinerung bei sehr großen und bei bereits metastasierenden Tumoren (43, 78, 83, 84). Es wird meistens Vincristin 1.0 bis 1.5 mg/m²/Woche verabreicht. Sie führt zwar zu einer Tumorverkleinerung, verbessert jedoch kaum die Überlebensrate (43).

Bei der kombinierten Anwendung von AMD und langzeitiger Bestrahlung nach RANNINGER wird der Potenzierungseffekt von AMD und Bestrahlung ausgenutzt. Hierbei wird AMD 10 mg/KgKG/die an 5 aufeinanderfolgenden Tagen i.v. injiziert, jeweils 3 Stunden vor der Bestrahlungssitzung (78).

Um die Frage zu beantworten, ob prä- und postoperative Bestrahlung oder die postoperative Bestrahlung allein die bessere Behandlungsmethode darstellt, wurde von SIOP eine Studie mit 442 Patienten durchgeführt, wobei man zwischen einer Gruppe A mit prä- und postoperativen Bestrahlung und einer Gruppe B mit postoperativen Bestrahlung allein unterschied (111). Bei einer vorsichtigen Auswahl der für die Untersuchung geeigneten Personen stellte man fest, daß bei 44 Fällen ($\hat{=}$ 10 %) eine Fehldiagnose vorlag und daß 18 dieser Fälle ($\hat{=}$ 4 %) benigne Erkrankungen darstellten. Die Auswahl ergab 137 geeignete Patienten, davon 73 in der Gruppe A und 64 in der Gruppe B. Die Ergebnisse dieser Untersuchung werden hier kurz zusammengefaßt:

Statistisch signifikante Unterschiede wurden bei den pathologischen Befunden festgestellt, wie Ausbreitung in das perirenale Fettgewebe, Tumordinfiltration der Nierenkapsel, Thrombose oder Infiltration der Nierenvene, Lymphknotenbeteiligung u.a. Diese Befunde spiegeln sich in der Stadieneinteilung bei den zwei Gruppen wider, Tab. 4-1

Tab. 4-1 Stadieneinteilung der Patienten der Gruppe A und B nach LEMERLE et al 1976 (111)

Gruppe	S T A D I E N nach N W T S			
	I	II	III	Gesamt
Gruppe A	31	33	9	73
Gruppe B	14	28	22	64
G E S A M T	45	61	31	137 p=0.025

Die Linksverschiebung bei der Gruppe A ist durch die präoperative Bestrahlung bedingt und der großen Anzahl von intraoperativen Tumorrupuren bei der Gruppe B, welche die Anzahl der Stadium III Patienten erhöhen.

Die Ergebnisse dieser Studie über die intraoperative Tumorrupur werden in Tab. 4-2 dargestellt. Die Tumorrupuren waren bei der Gruppe B signifikant höher, als bei der Gruppe A und die Rate der Metastasierung war höher bei den Tumoren, die intraoperativ rupturierten, Tab. 4-2

Tab. 4-2 Intraoperative Tumorrupaturen nach LEMERLE et al 1976 (111)

Gruppe	Auftreten von intraoperativen Tumorrupaturen			
	Ja	Nein	Unsicher oder Unbekannt	Gesamt mit Information
Gruppe A	3	69	1	72
Gruppe B	20	40	4	60
T O T A L	23	109	5	132 p=0.001

Im Hinblick auf die Überlebensrate ist zu sagen, daß hier keine signifikanten Unterschiede zwischen rupturierten und nicht rupturierten bzw. zwischen Gruppe B und Gruppe A gefunden werden konnte. Dies mag evtl. darauf zurückzuführen sein, daß bei allen Kindern mit einer Tumorrupatur eine ausgedehnte p.op. Bestrahlung durchgeführt wurde.

Aufgrund der oben erwähnten Ergebnisse und nicht zuletzt wegen der vielen Nachteile einer präoperativen Bestrahlung und der relativ hohen Rate von Fehldiagnosen empfehlen die amerikanischen Autoren, auf eine präoperative Bestrahlung zu verzichten und nur bei sehr großen Tumoren des Stadiums IV evtl. Vincristin einzusetzen.

Nach SINGER et al 1975 hängt die Operabilität eines Tumors nicht von seiner Größe ab und das präoperativ abgegebene Urteil "inoperabler Wilms-Tumor" ist erfreulicherweise meistens falsch; in jedem Fall sollte der Tumor ohne Aufschub freigelegt und soviel Tumorsubstanz wie nur irgend möglich entfernt werden, das ist die beste Rezidivprophylaxe, (15)

An der Urologischen Universitätsklinik Erlangen wird keine präoperative Behandlung durchgeführt und wir sind auch der Meinung, daß es für die Kinder vorteilhafter ist, die Operation so schnell wie möglich durchzuführen.

4.3 Die operative Behandlung des Wilms-Tumors

4.3.1 Allgemeines

Die vollständige operative Entfernung des Tumors stellt heute nach wie vor die Basis der Behandlung dar und bringt die besten Aussichten auf einen dauerhaften Behandlungserfolg mit sich. Für die operative Freilegung der Geschwulst gibt es praktisch keine Kontraindikation, es sei denn, die Heilungschancen sind durch das Bestehen multipler Metastasen weitgehend eingeschränkt. Ein tastbarer Tumor und eine fehlende oder tumortypische Darstellung der Niere begründen auf jeden Fall die operative Revision. Abgesehen von den Fällen, bei denen eine Vorbehandlung wünschenswert erscheint, besteht heute Einigkeit darüber, die notwendige Operation unmittelbar nach Diagnosestellung vorzunehmen, um einer evtl. noch nicht erfolgten Metastasierung zuvorzukommen.

4.3.2 Operationsanforderungen

Die **Metastasierung** ist die häufigste Gefahr und Todesursache bei den meisten Todesfällen und kann bereits bei der Diagnose vorhanden und sichtbar sein, aber auch postoperativ entstehen, sei es auf grund bereits vorhandener, aber nicht sichtbarer Mikrometastasen, oder einer intraoperativen Tumorzellaussaat.

Bei 25-30 % der Fälle hat der Tumor bereits regionale Lymphknoten befallen (bei intakter Kapsel) oder hat sogar die Kapsel überschritten und erscheint mit Nachbarorganen fest verwachsen. Ebenso wird von Tumorverwachsungen mit den großen Bauchgefäßen berichtet und besonders bei rechtsseitig gelegenen Tumoren stellt eine vom Tumor verdrängte oder gar mit ihm verwachsene Vena Cava inferior große Ansprüche an die operative Technik und Geschicklichkeit. Gleiches gilt für die Fälle, bei denen Tumorthromben innerhalb der Nierenvene manchmal bis zur Vena Cava reichen. Eine weitere Metastasierungsgefahr stellen weiterhin die Venenabflüsse dar. Insbesondere bei Erhöhung des venösen Drucks, z.B. Obstruktion der Nierenvene oder primäre Ligatur derselben vor der Arterienligatur, wird der Lymphabfluß stimuliert und die Gefahr der lymphogenen Metastasierung steigt beträchtlich (157)

Dieser lymphodynamische Zusammenhang und seine Bedeutung für die Metastasierung erfordern folgende operative Maßnahmen:

1. Größtmögliche Schonung des sehr leicht verletzlichen Tumors.
2. Die Nierenarterie muß vor der Nierenvene abgeklemmt, durchtrennt und ligiert werden.
3. Entfernung der regionalen Lymphknoten (Lymphdissektion = Lymphonodulektomie)
4. Stellen potentieller Metastasierungsgefahr sollen nach Möglichkeit im Operationsplan enthalten sein.

Die Frage der Lymphonodulektomie ist noch nicht eindeutig beantwortet. Einige Autoren führen nur eine fakultative Lymphonodulektomie durch, indem sie die vergrößerten Lymphknoten und die deren Umgebung entfernen. Andere wiederum sind für eine systematische en bloc Lymphonodulektomie, da histologisch nachgewiesen wurde, daß palpable, vergrößerte Lymphknoten auch durch eine Entzündung bedingt sein können, während unauffällige Lymphknoten Tumorzellen enthalten können.

In der Urologischen Klinik Erlangen wurde bis vor etwa 2 Jahren die fakultative Lymphonodulektomie fast ausschließlich angewendet. In den letzten 2 Jahren wird die systematische en bloc Lymphonodulektomie vermehrt angewendet und zwar im Zusammenhang mit einer neuen Operationstechnik, der primär transplakalen - sekundär parakolischen Methode, die bessere Ergebnisse verspricht.

4.3.3 Operationszugang und Schnittführung

Voraussetzung zur Erfüllung der gestellten Anforderungen bei den oft sehr großen Tumoren ist ein genügend großer Zugang durch eine ausgedehnte Schnittführung.

Der lumbale Flankenschnitt, welcher bei der normalen Nephrektomie, bei der Operation einer Cystenniere oder einer Hydronephrose durchgeführt wird und einen retroperitonealen Zugang darstellt, scheidet hier aus, weil bei diesem Zugang die Erfordernisse einer radikalen Operation, wie hier oben beschrieben, nicht erfüllt werden können.

Dagegen hat sich beim Wilms-Tumor, unabhängig von der Schnittführung, der transabdominale Zugang als sehr geeignet erwiesen. Hierbei ist die Exploration des Abdomens und der kontralateralen Niere eher und besser möglich. Ein weiterer Vorteil ist die Erleichterung und Begünstigung der entscheidenden Schritte einer radikalen Tumornephrektomie, wie die allgemeine Gefäßkontrolle, die Lymphonodulektomie und sonstige prophylaktische Maßnahmen gegen eine intraoperative Tumorzellaussaat.

Die Schnittführung hängt natürlich von der Lage, Größe und Form der Geschwulst ab. Die gebräuchlichsten Schnittführungen jedoch sind:

- a. Die mediane oder paramediane (longitudinale) Laparotomie, vom Xiphoid bis zur Symphyse reichend,
- b. Die transversale (horizontale) Laparotomie oder Rippenbogenrandschnitt, welcher, nach LEMMERLE et al 1976 (109), vorteilhafter als die mediane Laparotomie ist, eine annehmbarere Endnarbe hinterläßt und häufiger gewählt wird, und
- c. Die erweiterte thorakoabdominale Schnittführung, die bei sehr großen Tumoren als notwendig erscheint, beim Einsatz eines entsprechenden Selbsthalteretraktors, nach SIGEL und CHLEPAS 1977 (157), jedoch überflüssig wird.

4.3.4 Zur Operationstechnik

4.3.4.1 Die primär parakolische Methode

Bei dieser Methode, die heute von den meisten Chirurgen angewendet wird und auch an der Urologischen Universitätsklinik Erlangen bis vor 2 Jahren als die Methode der Wahl galt, geht man nach folgendes Schema vor:

Nach der abdominalen Incision wird als erstes die Bauchhöhle inspiert und das Lig. falciforme inzidiert. Der Thorax wird mit Spezialhaken angehoben und ein passender Selbsthalteretraktor wird eingesetzt. Die Colonflexur auf der Tumorseite wird abgelöst, so daß die entsprechenden Colonteile mobilisiert werden können.

Bei rechtsseitigen Tumoren, werden Coecum, Colon ascendens und rechtes Colon transversum, bei linksseitigen das linke Colon transversum und das Colon descendens auf die kontralaterale Seite bis zur Mitte hin verlagert.

Das Peritoneum parietale wird inzidiert und die befallene Niere mit ihrer Kapsel und dem Tumor werden sichtbar. Als nächstes wird versucht, die Nierengefäße abzuklemmen und zwar zuerst die Nierenarterie und dann die Nierenvene, entgegen den Berichten vieler Autoren, die umgekehrt vorgehen. Der Tumor wird dann luxiert und in toto herausgenommen. Die regionalen Lymphknoten werden nach Möglichkeit entfernt, meistens nur die vergrößerten (fakultative Lymphonodulektomie) und mitbefallene Nachbarorgane werden vom Operateur beurteilt und wenn nötig ganz-oder teilreseziert. Anschließend werden Blut- und Lymphgefäße versorgt und tumorpositive Bereiche, zur besseren Orientierung des Radiologen bei der postoperativen Bestrahlung aber auch zur späteren Beurteilung eines evtl. Rezidivs mit Silber- oder Tentalumklips markiert. Zum Schluß wird die Wunde schichtweise verschlossen und versorgt.

Obwohl man mit dieser Methode in Kombination mit der postoperativen Radio- und Chemotherapie bei Tumoren der Stadien I und II gute Ergebnisse erzielte, waren die Ergebnisse bei Tumoren der Stadien III und IV weniger gut und darüber hinaus war die späte Fernmetastasierung relativ hoch, was z.T. auf folgende Nachteile dieser Methode zurückzuführen ist:

- a. Das Gefäßnetz ist nicht gut darstellbar und die Gefäßkontrolle somit nicht vollkommen.
- b. Eine en bloc (systematische) Lymphonodulektomie ist hierbei nicht möglich, sondern nur eine fakultative.
- c. Der maskierte Blutverlust kann durch unvollkommene Abklemmung und kontrolle der Gefäße sehr beträchtlich sein.
- d. Die Gefahr der intraoperativen Tumorrupatur und Tumorzellaussaat durch chirurgische Manipulationen ist nicht unbeträchtlich.

4.3.4.2 Die primär transplicale - sekundär parakolische Methode

Um den Anforderungen einer radikalen Tumornephrektomie besser gerecht zu werden und die Behandlungsergebnisse zu verbessern, wird diese Methode von den Operateuren der Urologischen Klinik Erlangen seit etwa zwei Jahren durchgeführt. Bei dieser Technik wird wie folgt vorgegangen:

Nach der abdominalen Inzision wird als erstes die Bauchhöhle inspiert und das Lig. Falciforme inzidiert. Der Thorax wird mit Spezialhaken beiderseits angehoben und ein passendes Rahmenspekulum wird eingesetzt. Abb.4-2



Abb. 4-2 : A) Schnitt vom Xiphoid bis zur Symphyse ; B) Incision des Lig. falciforme und C) Hebung der Thoraxapertur bds.

Der Dünndarm wird auf die kontralaterale Seite hin verlagert und mit feuchten Kompressen bedeckt. Das parietale Peritoneum wird über die Aorta an der Radix mesenterica incidiert und das Treiz'sche Band durchschnitten.

Anschließend werden Duodenum, Coecum und Colon mobilisiert, so daß die V. cava und die Abgänge der linken und rechten Nierenvenen sichtbar werden, Abb. 4-3 .

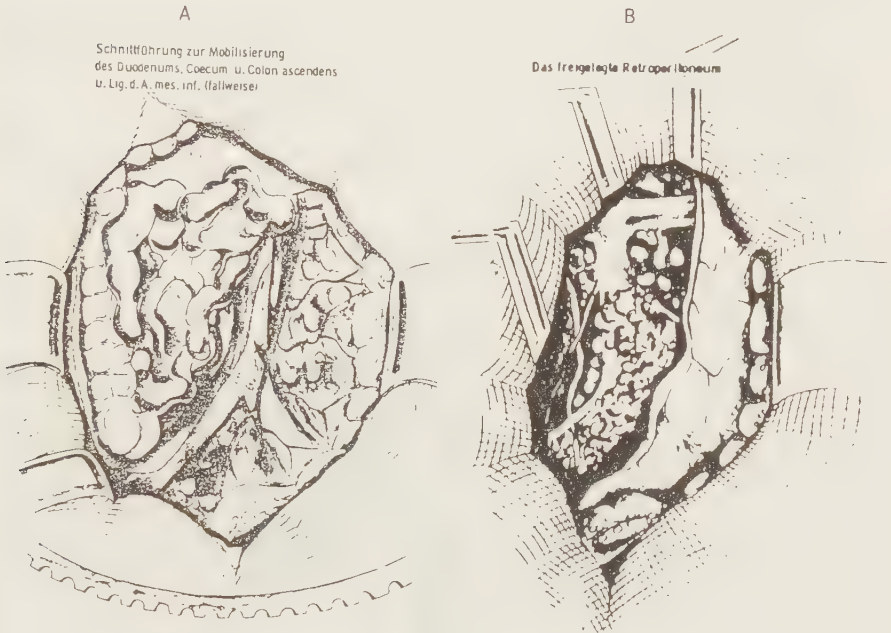


Abb. 4-3 : A) Schnittführung zur Mobilisierung des Duodenums, Coecums und Colon ascendens und fallweise Ligatur der A. mes.inferior; B) Das freigelegte Peritoneum.

Hier beginnt die enbloc Resektion und die enbloc Lymphonodulektomie, auch Lymphdissektion genannt. Diese erfordern eine genaue Kenntnis der Lymphabflußwege und der Gerota's Fascie, die für die Operation von großer Bedeutung sind.

MARTIN und REYES 1969 (120) zeigten, daß es drei Lymphabflußwege der Niere zu den regionalen Lymphknoten gibt. Das vordere Drittel der Niere wird von Lymphkanälen drainiert, die vor der Nierenvene ziehen, das mittlere Drittel von Kanälen, die zwischen der Nierenvene und der Nierenarterie

ziehen und das hintere Drittel von solchen Kanälen, die hinter der Nierenarterie ziehen. Diese Lymphkanäle ziehen zu den Lymphknoten links entlang der V. cava und drainieren weiter zu den Lymphknoten, die sich zwischen Aorta und V. cava befinden und von dort drainieren sie weiter zur Cysterna Chyli.

Von hier wird dann die Lymphe über den Ductus Thoracicus in die V. subclavia sinistra und somit in das Kreislaufsystem entleert.

Die Lymphknoten also, die vom Operateur entfernt werden müssen, sind vom Diaphragma bis zur A. mes.inferior verteilt. Abb. 4-4.

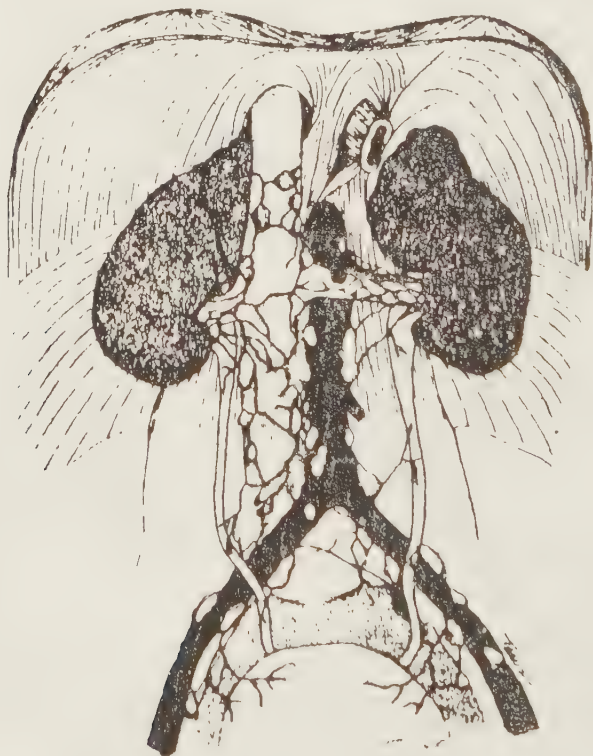


Abb. 4-4 : Anatomische Verhältnisse der beiden Nieren mit lymphatischer Drainage zur Aorta , V. cava und Mm. Psoas major und Quadratus lumborum.

Die Lymphdissektion beginnt über die V. cava und wird entlang der homolateralen Nierenvene fortgesetzt, wobei zur Orientierung als obere Grenze die A.mes.superior dienen kann, Abb. 4-5 .

Die Nebennierenvenen sowie die Testikular/Ovarialvenen werden präpariert und ligiert. Die Nierenvene wird gesichert und die Lymphdissektion in den Winkel zwischen Aorta und der gesicherten Nierenvene fortgesetzt.

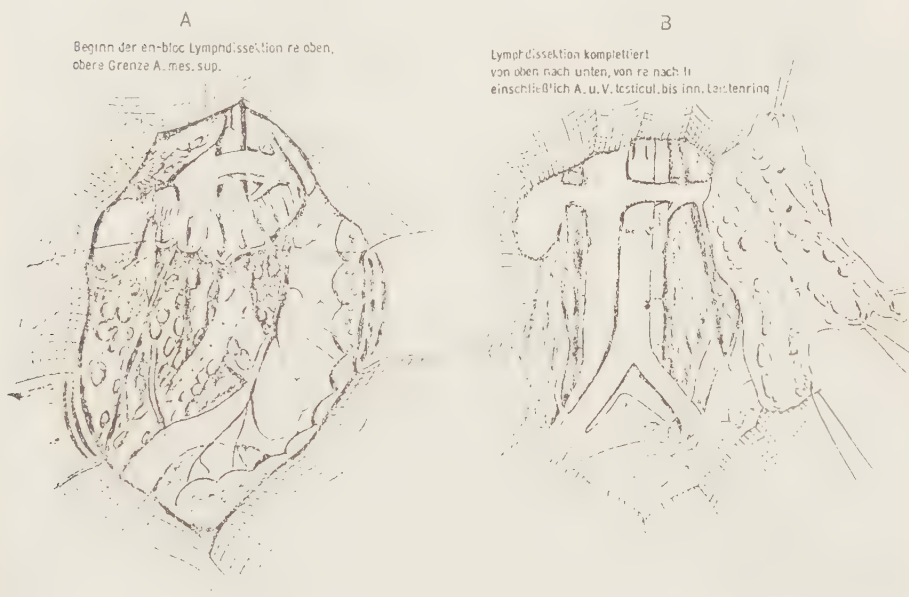


Abb. 4-5 : A) Beginn der systematischen Lymphonodulektomie
B) Beendigung der systematischen Lymphonodulektomie

Ist man mit der Lymphdissektion dieses Areals fertig, kann man zur Abklemmung, Durchtrennung und Ligatur der Nierengefäße fortschreiten. Hierbei wird zuerst die Nierenarterie an ihrem Abgang von der Aorta abgeklemmt, durchtrennt und ligiert. Erst dann beginnt man mit der Abklemmung, Durchtrennung und Ligatur der Nierenvene an ihrer Einmündung in die V.cava, Abb. 4-6 .



Abb. 4-6 : Abklemmung, Durchtrennung und Ligatur der Nierengefäße (linke Niere A-C).

Zuerst die Nierenarterie A und dann die Nierenvene B und C.

Routinemäßige Versorgung der kleineren Gefäße.

Bei einer rechten Tumornephrektomie ist die Versorgung der Nierengefäße etwas aufwendiger und erfordert mehr Geschicklichkeit. Hier auch ^{meist} zuerst die Arterie und dann die Vene versorgt werden. Dazu wird die V. cava mittels eines Hackens nach rechts verdrängt und die linke Nierenvene mit einer Spezialschlinge nach oben gezogen, wodurch die rechte Nierenarterie und ihr Abgang von der Aorta sichtbar und frei werden ; hier wird sie abgeklemmt , abgetrennt und ligiert. Zusätzliche Versorgung der kleinen Gefäße wird routinemäßig durchgeführt.



Abb. 4-7 : Versorgung der
Nierengefäße (rechte Niere)
bei einer Tumornephrektomie
rechts.

Nach Durchtrennung und Ligatur der Nierengefäße wird die er Block Resektion genau entlang der V. cava und der Aorta nach caudal fortgesetzt. Die A. mes. inferior soll nach Möglichkeit erhalten bleiben.

Die Lymphdissektion wird nun zwischen V. cava und Aorta, hinter diesen beiden Gefäßen und vor allem paraaortal fortgesetzt. Die verbleibenden Lymphknoten hinter den großen Gefäßen können von der Seite manchmal besser angegangen werden als von medial. Besondere Beachtung muß den Lymphgefäßen geschenkt werden. Kleine nutritive Gefäße, die von der Aorta und von der V. cava nach ventral abgehen, sollen einzeln abgetrennt und ligiert und nicht koaguliert werden.

Die Testikular/Ovarial arterien der Tumorseite müssen nicht erhalten werden. Alle Ligaturen werden mit resorbierbarem Material gesetzt.

Anschließend wird der Hintere Teil der Gerota's Fascie von paravertebral angegangen, indem er von den Wirbeln und vom M.Psoas abgelöst wird. Diese Ablösung wird erleichtert, wenn vorher die Lymphgefäße versorgt sind.

Während der Dissektion müssen die A. mes. superior und die A. coeliaca identifiziert und vorsichtig versorgt werden. Ferner ist eine Vielzahl kleiner Gefäße zu versorgen.

Abb. 4-3 : Mobilis. der V. cava zur vollständigen retrocavalen Dissektion



Als nächstes wird das parietale Peritoneum lateral des Colons incidiert und zwar rechts lateral des Colon ascendens beim rechtsseitigem und links lateral des Colon descendens beim linksseitigem Wilms -Tumor, Abb. 4-9a bzw. 4-9b.



Abb. 4-9a Das Colon ascendens ist nach medial verlagert. Incision des parietalen Peritoneums



Abb. 4-9b : Das Colon descendens ist nach medial verlagert ,
die gestrichelte Linie zeigt die Incisions -Linie des parietalen
Peritoneums bei einer linksseitigen Tumornephrektomie.

Die Colonflexur rechts/links wird abgelöst (wenn nicht bereits getan)
und das Colon samt Colonflexur auf der kontralateralen Seite zur
Mitte hin oder nach oben verlagert, bis man die Aorta sehen kann.
Beginnend von oben ist es nun möglich, mit der Hand unter dem bereits
abgelöstem Tumor samt Gerota's Fascie und befallenen Nachbarorganen
zu greifen und das ganze Paket vorsichtig zu luxieren und herauszu-
nehmen, Abb.4-10

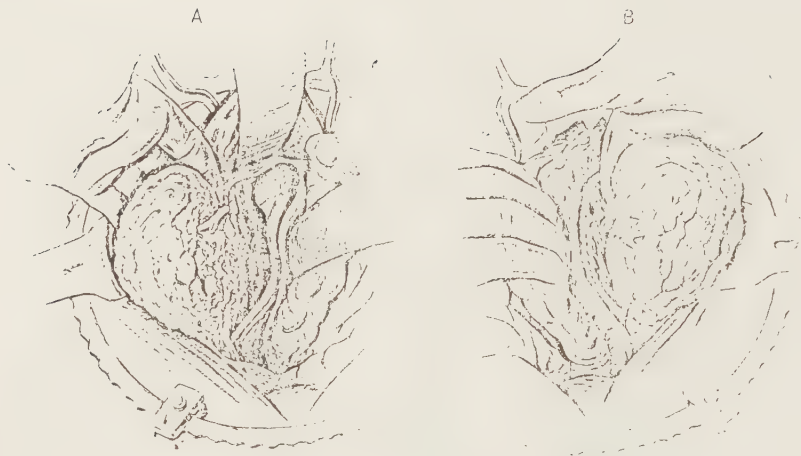


Abb. 4-10 : Luxation und intoto Herausnahme des gesamten Tumorpakets. A) beim rechtsseitigen und B) beim linksseitigen Wilms-Tumor.

Distal hängt der Tumor noch am Ureter und den Testikular/Ovarialvenen. Beide müssen so tief wie möglich abgetrennt und doppelt ligiert werden.

Die bereits begonnene und zum größten Teil durchgeführte Lymphonodulektomie wird dann paraaortal, retroaortal und paravertebral bis zum Diaphragma fortgesetzt und beendet.

Die nun leere Fossa renalis wird jetzt auf irgendwelche Blutungen oder Ausfluß von Lymphe untersucht und versorgt. Bei nicht tumorfreier Resektionslinie wird das Tumorbett bzw. das tumorpositive Gebilde mit Silber- oder Tentalum-Klips versehen, zur besseren Orientierung des Radiologen und zur postoperativen Kontrolle.

Danach beginnt die Wunddrainage und Wundversorgung. Das Nierenbett wird mit einem Spezialdrain nach lateral und durch eine extra Inzision drainiert. Das Colon wird in seine ursprüngliche Lage gebracht und das dorsale parietale Peritoneum vernäht und geschlossen, um postoperative

Adhäsions-Obstruktionen und damit zusammenhängende Komplikationen zu vermeiden. Das Mesocolon wird, falls beschädigt, wiederhergestellt und die Wunde schichtweise verschlossen. Beim Vernähen der Muskelschichten sollte man nichtabsorbierbares Nahtmaterial verwenden, insbesondere wenn eine postoperative Radiotherapie folgen wird.

Ist eine Radikaloperation nicht mehr möglich, so sollte nach REHBEIN et al 1969 (147) wenigstens eine Tumorverkleinerung angestrebt werden, um für die Strahlentherapie und die cytostatische Therapie bessere Voraussetzungen zu schaffen. " Eine von einem optimistisch eingestellten Kinderchirurgen bis an die Grenze des Möglichen durchgeführte Operation bedeutet für den Strahlen- und Chemotherapeuten objektiv und, was nicht minder wichtig ist, auch psychologisch eine ganz andere Ausgangsbasis, als das beim zurückgelassenem Tumor der Fall sein kann."

4.3.5

4.3.5 Intraoperative Notfallsituationen und Komplikationen.

Intraoperativ muß man bei der Extirpation eines Wilms-Tumors mit folgenden Komplikationen bzw. Notfallsituationen rechnen und darauf vorbereitet sein :

1. Tumorroptur
2. Tumor in die V. cava oder in rechten Vorhof
3. Tumorverwachsungen
4. Sonstige Komplikationen

Tumorroptur : Hierbei reißt die Tumorkapsel ein und Tumorgewebe quillt in die Bauchhöhle mit der Gefahr der Verseuchung der restlichen Bauchorgane und der intraoperativen Tumorzellaussaat. In solchen Fällen werden Bauchhöhle und Bauchorgane sorgfältig gesäubert. Ferner wird der Tumor mindestens im Stadium III nach N.W T.S. eingeteilt, damit das Kind postoperativ die entsprechende Chemo- und Radiotherapie erhält.

Die intraoperative Tumorroptur ist die häufigste Komplikation. Bei den nicht vorbehandelten Tumoren haben LEMERLE et al 1976 (111) bei 20 von 64 Patienten ($\approx 31\%$) Tumorropturen registriert. Bei unserem Patientengut von 30 Patienten waren es 8 ($\approx 26.6\%$).

Tumor in die V. cava oder im rechten Vorhof : Die Nierenvenen und die V. cava müssen auf eine mögliche Tumorausbreitung untersucht werden. Ein stummes AUR und prall gefüllte Kollateralvenen des Retroperitoneums weisen auf einen Verschuß der Nierenvene hin. In einem solchen Fall muß das Ausmaß der Tumorausbreitung in die V. cava abgeschätzt und beurteilt werden, ob sich der Tumor in die Venenabflüsse der kontralateralen Niere, in die Lebervenen oder aber in den rechten Vorhof ausbreitet. Eine solche Tumorausbreitung wird heute mit Cytostatika und nicht mehr durch "heroische und erfolglose Chirurgie" behandelt, SIGEL und CHLEPAS 1977 (157). DE LORIMIER 1976 (45) hingegen versucht, die Tumorthromben chirurgisch zu entfernen, um mit der postoperativen Chemotherapie einen noch größeren Erfolg zu haben. Eine solche Tumorentfernung darf jedoch erst dann durchgeführt werden, wenn der Primärtumor entfernt worden ist. Hierbei ist es sehr wichtig, die V. Cava oberhalb der Tumorthromben abzuklemmen, um zu verhindern, daß ein Embolus in die A. pulmonalis gelangt und zum plötzlichw intraoperativen Töd des Patienten führt.

Tumorverwachungen : gewöhnlich ist der Tumor mit der V. cava nicht verwachsen und kann, nach beidseitigem Abklemmen des betreffenden Venenteils, durch Inzision leicht entfernt werden.

Ist jedoch der Tumor mit der V. cava verwachsen, so muß u.U. der betreffende Venenteil entfernt werden. Während hierbei die Linke Nierenvene keiner Wiederherstellung der Kontinuität bedarf, weil sie leicht Kollaterale bildet, wird es bei der rechten Nierenvene problematischer, da hierbei die Kollateralbildung nicht so gut ist und ein plötzlicher Verschuß der Vene zu einem Niereninfarkt führen kann.

Der prothetischer Ersatz der V. cava oder der Nierenvenen bringt kaum einen Nutzen, da die Thromboseneigung in diesem Niederdrucksystem sehr groß ist. Sollte im rechten Vorhof ein Tumor entdeckt werden, so ist es möglich, durch eine Atriostomie, den Vorhof abzuklemmen und den Tumor durch eine Incision zu entfernen, ohne dabei den Sinusknoten zu beschädigen (45).

In mehr als 50 % der Fälle hat der Tumor die Nierenkapsel und die Gerota's Faszie bereits überschritten und nicht selten ist er mit Nachbarorganen wie Nebenniere, Pankreas, Duodenum, Milz, Leber, Diaphragma, Rückenmuskulatur oder Colon fest verwachsen. Der Chirurg muß auf solche Fälle vorbereitet sein und wenn nötig die entsprechenden Strukturen zusammen mit dem Tumor zu entfernen.

Wenn der Tumor mit dem Mesocolon verwachsen ist und sich nicht ohne weiteres ablösen läßt, wird die Tumormasse mit eben diesem Colonteil reseziert und eine transverso-sigmoid Anastomose durchgeführt (49,174). Im Falle eines rechtsseitigen Tumors und Verwachsungen mit dem Colon ascendens wird nach der en bloc Entfernung des Tumors mit dem Colonteil eine Ileotransversostomie durchgeführt (156).

Sonstige Komplikationen : Die Gefahr der Unterbindung der Aorta aus Versehen und damit eines großen Blutverlustes ist gegeben, wenn sich der Wilms-Tumor unter der Aorta zur kontralateralen Seite hinausbreitet. Der Chirurg sollte deswegen die Dissektion vom anatomisch normalem Gebiet beginnen, den caudalen Teil der Bauchaorta finden und dann entlang dieses Gefäßes nach oben fortschreiten. Wenn der Tumor im Hohlraum ausgebreitet ist, muß der Ureter komplett entfernt werden und zwecks Ausschlusses einer Tumorausbreitung in die Harnblase sollte man zusätzlich eine Cystoskopie durchführen.

4.3.6

4.3.6 Postoperative Komplikationen und Versorgung.

Nach dieser für das Kind schweren Operation ist eine gut balancierte Substitution von Elektrolyten, Flüssigkeit und Eiweiß unbedingt notwendig. Postoperativ muß man bei diesem Eingriff hauptsächlich mit folgenden Komplikationen rechnen :

1. Darmparalyse
2. Lymphabflußstörungen

Darmparalyse : Sie ist bei jedem abdominalem Eingriff zu erwarten und kann nach einer radikalen Tumornephrektomie, wo die intestinale Innervation in Mitleidenschaft gezogen wird, verstärkt auftreten. Hier ist ein prolongierter paralytischer Ileus zu erwarten. Manchmal vergehen bis zu 3 Tagen, bis sich die Peristaltik wieder einstellt. Während dieser Zeit muß das Kind parenteral ernährt werden.

Lymphabflußstörungen : Trotz der Ligatur der großen Lymphgefäße und der allgemeinen Gefäßversorgung kann es manchmal passieren, daß durch die enbloc Lymphonodulektomie Lymphflüssigkeit nachsickert , oft tagelang. In solchen Fällen kann es bei nicht adäquater Drainage zu lymphatischen Cysten oder zu subfrenischen Abszessen kommen.

In der Urol. Univ. Klinik Erlangen wird das Peritoneum locker genäht und eine Drainage für 24-48 Stunden postoperativ angelegt. Dadurch wird erreicht, daß die Lymphe vom Peritoneum rückresorbiert wird. Mit Dieser Versorgung haben wir die anderswo beschriebenen Lymphcysten nicht gesehen.

4.3.7 Lymphonodulektomie, beim Wilms-Tumor ein Erfordernis ???

Die Metastasierung erfolgt beim Wilms-Tumor am häufigsten hämatogen durch Invasion der Tumorzellen in die intrarenalen Gefäße, in die Gefäße des Nierenstiels oder in die V. cava, voraus sich dann die Fernmetastasen , meistens in der Lunge, ergeben. Aber auch lymphogen, über die retroperitonealen Lymphwege kann die Metastasierung in die regionalen Lymphknoten erfolgen.

Zwar stellt die Kombinationstherapie eine excellente Palliation des Metastatischen Wilms-Tumors dar, diese Behandlung bietet jedoch nur einem kleinen Anteil von Patienten Dauerheilung (heute biszu 50 %). In Anbetracht der schlechteren Prognose bei befallenen Lymphknoten auch bei metastasenfreien Patienten, Abb. 5-8 und Abb. 5-9, und der ebenso schlechten Prognose , vorallem aber der Problematik der Spätmetastasierung im Hinblick auf die Nebenwirkungen, die Dauerschäden und Komplikationen der hierbei notwendigen aggressiven Behandlung, ist es in solchen Fällen naheliegend, daß man u.a. auch versuchen muß, das Metastasierungsrisiko so klein wie möglich zu halten. So entfernen die meisten Chirurgen im Zusammenhang mit der Tumorextirpation alle vergrößerten und tumorverdächtigen regionalen Lymphknoten fakultativ. Gelegentlich findet man aber Metastasen in den regionalen Lymphknoten bei Abwesenheit hämatogener Metastasen aber auch bei Lymphknoten, die weder vergrößert noch sonst auffällig oder tumorverdächtig sind; auf der anderen Seite müssen vergrößerte und tumorverdächtige Lymphknoten nicht immer tumorös sein, sondern sie können durch eine Entzündung bedingt sein.

Es scheint demnach so zu sein, daß die fakultative Lymphonodulektomie nicht ausreicht, um die Gefahr der lymphogenen Metastasierung auf ein Minimum zu verringern.

MARTIN und REYES (120) veröffentlichten 1969 die Ergebnisse ihrer zehnjährigen Erfahrung. Sie operierten von 1958 bis 1968 insgesamt 37 Wilms-Tumoren. Davon wiesen 16 ($\approx 43\%$) bei Diagnose Fernmetastasen auf oder waren bilateral, die restlichen 20 ($\approx 54\%$) waren metastasenfrei. Bei diesen 20 Patienten führten die Autoren bei der Totalresektion des Primärtumors eine systematische Lymphonodulektomie durch. Alle Lymphknoten wurden histologisch untersucht und bei 7 Patienten ($\approx 35\%$) waren sie positiv.

Alle Patienten erhielten eine Kombinationstherapie mit Actinomycin-D und Bestrahlung und wurden jährlich kontrolliert. Von den 7 Patienten mit den positiven Lymphknoten starb einer, die anderen sechs waren zum Zeitpunkt der Veröffentlichung alle am Leben und Krankheitsfrei für 7, 5, 4, 4, 2 und $1/2$ Jahre. Die restlichen 13 von den 20 metastasenfreien Patienten, die auch noch negative Lymphknoten aufwiesen hatten eine Überlebensrate von 100 %, während von den 16 initial metastatischen Wilms-Tumor Patienten überlebten nur 5 ($\approx 30\%$).

Diese Ergebnisse sprechen für eine systematische enbloc Lymphonodulektomie, die von den Operateuren der Urol. Univ. Klinik Erlangen seit etwa 2 Jahren im Zusammenhang mit der transplicalen Operationsmethode durchgeführt wird.

In der Literatur findet man noch wenig über diese Methode und ihre Ergebnisse. Von den folgenden Autoren wird sie jedenfalls erwähnt und auch empfohlen : (6, 43, 49, 75, 96, 110, 120, 138, 165).

4.4 Histopathologie

4.4.1 Histologie des Primärtumors :

Der Wilms-Tumor bildet zusammen mit dem Hamartom die Gruppe der Mischgeschwülste der Niere. Darunter versteht man Tumoren, die sich aus verschiedenen geschwulstmäßig gewucherten Gewebsarten zusammensetzen. Der Wilms-Tumor als "embryonale Geschwulst" bildet sich bereits bei der fetalen Entwicklung der Niere. Er wächst nur innerhalb der Nierenkapsel, erst spät infiltriert er nach Kapseldurchbruch benachbarter Gewebstrukturen.

Makroskopisch erscheint das Tumorgewebe grau-weiß bis grau-rosa (meist grau-gelb) und ist oft mit Hämorrhagien, Nekrosen und Cysten durchsetzt. In etwa 80 % der Fälle ist nur ein Tumorknoten zu finden und bei 20 % sind multiple Knoten über die Niere verteilt, (440). Ein Nierenrest ist makroskopisch immer zu sehen und funktionell kann die befallene Niere weiter ausscheiden, wie die diagnostische Urographie (AUR) zeigt. Der Tumor kann gelegentlich gewaltige Ausmaße annehmen, sowohl in Größe als auch in Gewicht, so daß er bisweilen ein Geburtshindernis darstellt. Er zeigt einen gelappten, aber auch grobknollig bis knotigen Aufbau bei meist glatter Oberfläche.

Histologisch findet man mesenchymale und epitheleale Elemente in verschiedener Ausreifung, sowie differenziertes Stützgewebe. Typisch sind abortiv angelegte tubuläre und glomeruläre Strukturen.

Cytologisch im Tumorpräparat erkennt man meistens nur undifferenzierte Zellen, die manchmal vakuolisiert sind. Die Chromosomenzahl der Tumorzellen zeigt nur wenig Abweichungen vom normalen Karyotyp des Menschen von 46 Chromosomen (COX 1966).

Als Sonderform muß man das "Mesoblastische Nephrom" des Säuglingsalters abgrenzen, (BOLANDE et al 1967, HERMANEK und SIGEL 1976). Es ist überwiegend fibroblastisch und mit nur geringer Kernpolymorphie und weniger Zellteilungen. Dieser Tumor wächst praktisch nur expansiv ohne Metastasen

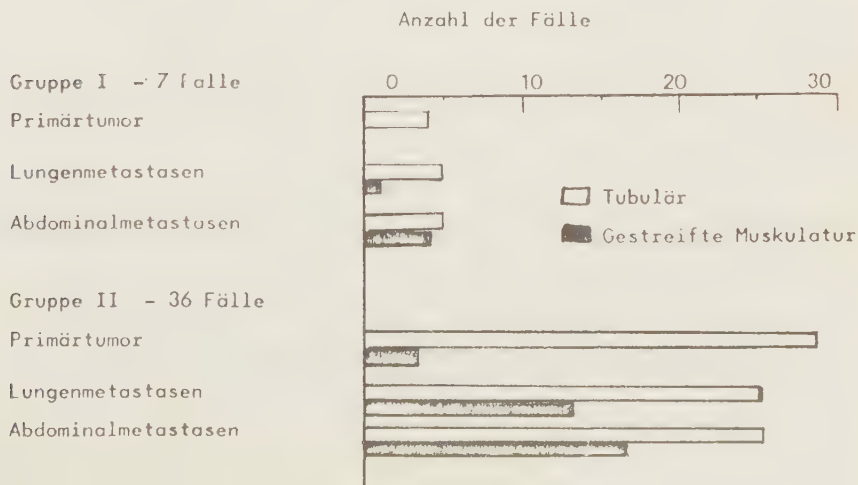
und kann durch Extirpation allein geheilt werden. Nimmt man das prognostisch so günstige Mesoblastische Nephrom, das fast die Hälfte der Nierentumoren bei Säuglingen ausmacht (103), mit in die Wilms-Tumor-Statistiken hinein, so wird fälschlich eine bessere Überlebenschance des Wilms-Tumors vorgetäuscht.

4.4.2 Histologie der Metastasen:

Wilms-Tumor Metastasen zeigen meistens die gleichen histologischen Merkmale wie der Primärtumor (SOWENS 1966). Bei den Metastasen ist jedoch mehr eine mesenchymale als eine epitheliale Differenzierung zu finden, (10) Diese Prädominanz der mesenchymalen Differenzierung betrifft speziell Gewebsteile mit gestreifter Muskulatur und kann darauf zurückzuführen sein, daß entweder eine Reifung durch Bestrahlung erfolgte, oder daß die unreifen Zellen auf die Bestrahlung so gut angesprochen haben, daß nur noch die reifen Zellen überlebten.

Die Ergebnisse einer Untersuchung von BANNAYAN et al 1971 mit Patienten , die nur eine Bestrahlung des Abdomens erhielten (Gruppe I) und mit solchen, die sowohl eine Abdominal-als auch Lungenbestrahlung erhielten (Gruppe II) werden in Abb.4-11 dargestellt .

Abb. 4-11 Gewebszusammensetzung beim Wilms-Tumor nach BANNAYAN 1971 (10)



4.4.3 Stadien- bzw. Gruppeneinteilung

Für die postoperativ einzuschlagende Therapie des Wilms-Tumors und insbesondere der Radiotherapie, aber auch für Prognose und späteren Vergleich mit anderen Institutionen und darüberhinaus für eine bessere Kommunikation hat es sich als nützlich erwiesen, die Ausdehnung des Tumors bei Diagnose bzw. bei Nephrektomie festzulegen. Das heute gängigste und bewährteste Stadieneinteilungssystem ist das von NWTS entwickelte, Tab. 4.3 Die Gruppe bzw. das Stadium eines Patienten wird vom Chirurgen im Operationssaal festgelegt und vom Pathologen nach der histologischen Diagnose bestätigt. Dauert die histologische Diagnose länger als 48 Stunden, so gilt die Chirurgische Einteilung und die Behandlung wird begonnen und danach durchgeführt. Sollte dann aufgrund der pathologischen Auswertung eine Umgruppierung notwendig sein, so wird diese durchgeführt und der Registratur mitgeteilt.

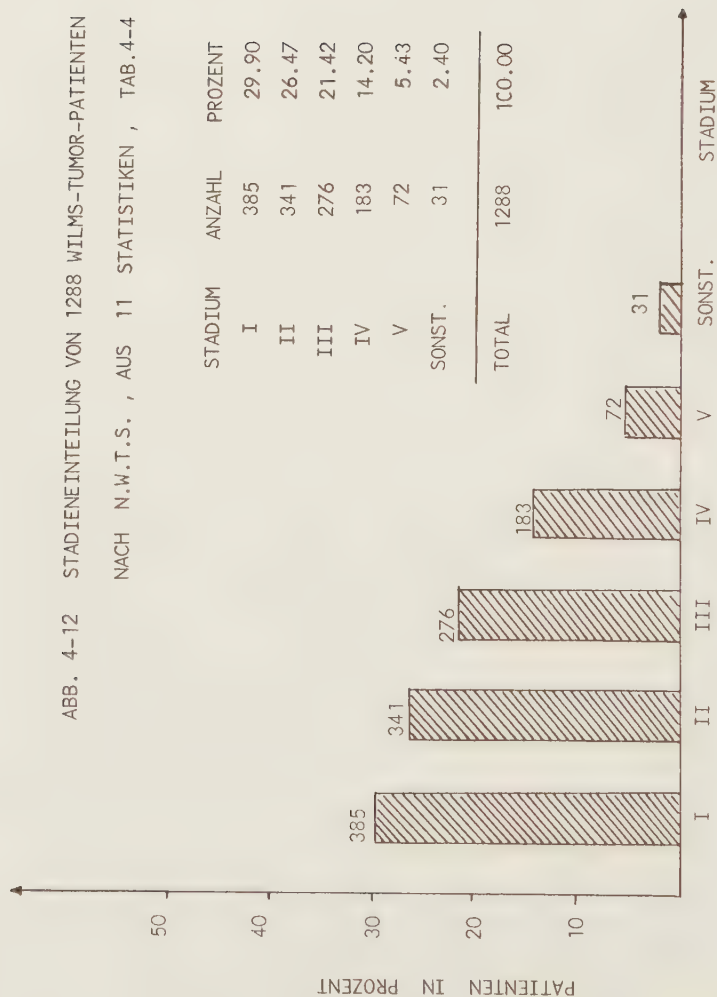
Tab. 4.3 Klinische Stadieneinteilung des Wilms-Tumors nach NWTS

- I Auf Niere begrenzt und völlig reseziert:
Nierenkapsel intakt, keine Tumorrupitur, kein Resttumor
- II Ausbreitung über Niere hinaus, aber völlig reseziert:
In perirenales Weichteilgewebe eingedrungen, paraaortale Lymphknoten beteiligt, Nierengefäße außerhalb der Niere infiltriert und gefüllt mit Tumorthromben, kein Resttumor außerhalb des Resektionsrandes
- III Nichthämatogener Resttumor auf Abdomen beschränkt:
 - 1. Tumorbiopsie oder -ruptur vor oder während der Operation
 - 2. Peritoneale Absiedelungen
 - 3. Extraparaaortaler Lymphknotenbefall
 - 4. Nicht resezierbar infolge Infiltration vitaler Strukturen
- IV Hämatogene Metastasen:
Außerhalb Gruppe III, z.B. Lunge, Leber, Knochen, Gehirn
- V Bilaterale Nierenbeteiligung, zu Beginn oder später

TAB. 4-4 STADIENEINTEILUNG VON 1298 WILMS-TUMOR PATIENTEN AUS 11 STATISTIKEN NACH N.W.T.S.

AUTOR	ZEITRAUM	S T A D I U M					NACH N.W.T.S.			GESAMT
		I	II	III	IV	V	S O S T I G E S			
CASSADY 1973 (24)	1960-1970	14	79	23	28	8	4		156	
JEREB 1973 (86)	1927-1969	121	59	83	46	19	7		335	
MARGOLIS 1973 (119)	1945-1970	20	11	13	6	11	-		61	
MARTIN 1974 (121)	1967-1971	8	6	5	3	-	-		22	
ARON 1974 (6)	1950-1970	33	19	13	8	8	-		81	
BENJAMIN 1974 (12)	BIS 1968	13	10	4	4	1	-		32	
BOND 1975 (17)	1960-1972	34	13	12	15	4	3		81	
JENKIN 1976 (82)	1969-1974	19	7	11	8	4	-		49	
LEMERLE 1976 (111)	1971-1974	108	113	90	57	13	17		393	
KURZ 1977 (101)	1956-1974	11	12	12	5	3	-		43	
LUK-ERLANGEN	1969-1977	4	12	10	3	1	-		30	
TOTAL	1945-1977	385	341	276	183	72	31		1283	
PROZENT		29.9	26.5	21.4	14.2	5.4	2.4		100.0	

ABB. 4-12 STADIENEINTEILUNG VON 1288 WILMS-TUMOR-PATIENTEN
NACH N.W.T.S. , AUS 11 STATISTIKEN , TAB.4-4



4 5 Die Strahlentherapie

4.5.1 Allgemeines

Bei der Behandlung des Wilms-Tumors kommt der Strahlentherapie eine hervorragende Bedeutung zu. Sie ist seit 1950 in den meisten Zentren zur Routine geworden.

Laut GROSS und NEUHAUSER 1950 (62) sollte die Behandlung nach Möglichkeit schon am 1. postoperativen Tag beginnen. Die Wundheilung braucht nicht abgewartet zu werden, da sich bei Kindern selten Komplikationen einstellen. D'ANGIO (38) gibt zwar die erste Bestrahlung ebenfalls kurz nach der Operation am 1. postoperativen Tag an, da er die gute Verträglichkeit selbst unmittelbar nach der Operation beobachtete, sieht aber in einem Hinausschieben des Bestrahlungsbeginns um 2-3 Tage aus klinischen Gründen keine Nachteile.

Seit dem Einsatz der Cytostatika in der Behandlung des Wilms-Tumors beginnen viele Autoren erst am 5., 6., oder 7. postoperativen Tag mit der Bestrahlung, nachdem die Wunde geheilt ist.

In Erlangen, wie auch in den meisten angloamerikanischen Ländern, wird von zwei opponierenden Feldern aus mit Telekobalt Co^{60} bestrahlt. Hierbei liegt der größte Teil des Tumors in der 90 %-Isodose, Myelon und Wirbelsäule liegen innerhalb der 80 %-Isodose.

Idealerweise bestrahlt man mit Photonen (43.5 MeV), da hier ein scharfer Dosisabfall zum Feldrand gegeben ist; daraus ergeben sich die Vorteile dieser Methode, wie bessere Hautverträglichkeit, geringere Streustrahlung und damit bessere Allgemeinverträglichkeit, verringerte Knochenabsorption und höhere relative Tiefendosis.

Bei Verwendung der konventionellen Röntgenstrahlen (200-300 KV) hat man eine sehr ungleichmäßige Dosisauslastung des Tumors und einen langsamen Dosisabfall zum Feldrand. Diese Dosisverteilung ist zwar nicht sehr günstig, wird aber für die p.op. Therapie für ausreichend gehalten.

4.5.2 Zur Bestrahlungsdosis

Allgemein wird eine Gesamtdosis von 3000-5000 rad empfohlen. Einige Autoren machen die Dosis vom Alter des Patienten abhängig. So geben PRIEBE et al 1969 Kindern unter 2 Jahren nur 2000 rad und den älteren 3000 rad. Eine noch feiner abgestufte Dosisempfehlung geben TREFFT et al 1976 (163) von N.W.T.S. in Tab. 4-5 an. Hierbei werden die Dosisunterschiede mit dem je nach Lebensalter verschiedenen Malignitätsgrad begründet.

Tab. 4-5 : Altersabhängige Dosierung der postoperativen Bestrahlung beim Wilms-Tumor, N.W.T.S. - Empfehlung nach TREFFT et al 1976 (163)

Alter bei Operationen in Monaten	Gesamte Tumordosis in rad
bis zu 18	1800 - 2400
19 - 30	2400 - 3000
31 - 40	3000 - 3500
41 und höher	3500 - 4000

Die für notwendig erachtete Gesamtdosis wird, um stärkere Nebenreaktionen und Strahlenschäden zu vermeiden, in täglichen Einzeldosen von 150-200 rad/Tag 5 mal pro Woche verabreicht, so daß die Gesamtdosis in 4 Wochen erreicht ist.

4.5.3 Bestrahlungsfelder und Besonderheiten

Gewöhnlich werden 2 opponierende "Einstrahlungsfelder" gewählt (ventral, dorsal). Die beiden Felder sollten bei der Bestrahlung gleich gewichtet werden, um eine bessere Verträglichkeit zu erhalten. So sollte die eine Hälfte der geplanten Dosis von ventral und die andere Hälfte von dorsal verabreicht werden.

Von lateral wird nicht mehr bestrahlt, um einerseits die kontralaterale Niere der direkten Bestrahlung durch die austretenden Strahlen nicht

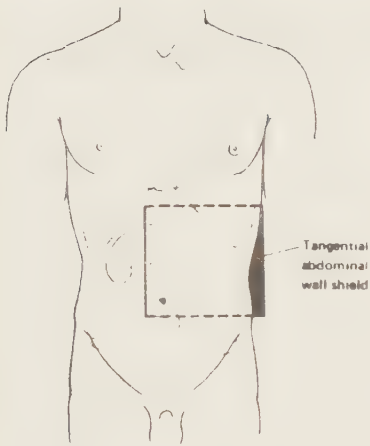


Abb. 4/13: Ventrales Feld zur Bestrahlung der Fossa renalis :

Die obere und untere Begrenzung wird von der Tumorausdehnung, AUR und Laparotomiebefunde , bestimmt. Die mediale Grenze reicht bis über die Mittellinie hinaus , wobei die kontralaterale Niere ausgelassen wird. Damit werden beide Zentren des Epiphysenwachstums der Wirbel gleichmäßig bestrahlt und einseitige Wachstumsstörungen und Skelettdeformitäten vermieden. Lateral wird mit einem Bleischild abgeschirmt um tangentielle Streustrahlung abzufangen.

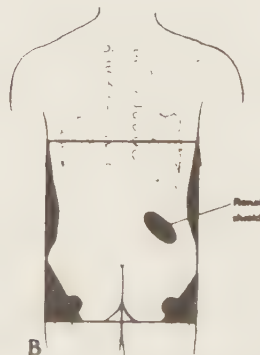
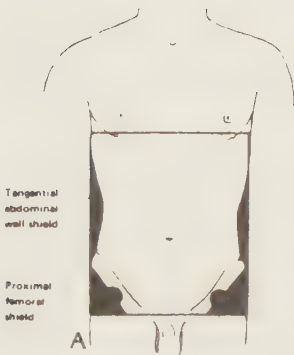


Abb. 4/14: Ventrales (A) und dorsales (B) Feld zur Bestrahlung des gesamten Abdomens :

Die obere Begrenzung reicht bis zum Diaphragma, die untere bis zur Symphyse. Tangentiale Streustrahlung von lateral sowie Bestrahlung der femoralen Wachstumszentren werden mit Bleischildern verhindert. Darüberhinaus wird im dorsalen Feld (B) die kontralaterale Niere mit einem Bleischild abgeschirmt.

auszusetzen und andererseits um Skoliosen vorzubeugen, die entstehen würden, wenn die im Strahlengang liegenden Wirbelkörper eine asymmetrische Dosisverteilung erfahren würden.

Die Grenzen dieser Felder werden durch die AUR und die Laparotomie festgestellte Tumorausdehnung bestimmt, wobei die bei der Operation angelegten Silberklips als Orientierungshilfe dienen.

Bei Patienten der Stadien I und II ist die Bestrahlung der Fossa renalis ausreichend, während bei Patienten des Stadiums III eine Bestrahlung des gesamten Abdomens notwendig ist, Abb. 4-13 bzw. 4-14.

Hierbei muß eine gezielte Abschirmung der Femurköpfe mit Bleischildern erfolgen, um Wachstumsstörungen zu vermeiden. Auch die restliche Niere sollte bei Benutzung des dorsalen Feldes und generell nach 1200 rad abgeschirmt werden. Bei Bestrahlung des gesamten Abdomens wird ein positiver Silberfilter verwendet, um den strahlensensiblen Darm zu schützen. Die Behandlung auch großer Felder wird bei dieser Methode überraschend gut vertragen (84).

Bei allen Patienten des Stadiums IV nach N.W.T.S. soll zusätzlich zur Bestrahlung des Abdomens und der Fossa renalis noch eine Behandlung der Metastasen, sowohl lokal, als auch systemisch erfolgen. Die Bestrahlung wird immer in Kombination mit Cytostatika angewandt, siehe Kap. 4.8.

4.5.4 Bleibende und reversible Strahlenschäden

Die Radiotherapie ruft beim Kinde, am wachsenden Organismus, weitaus stärkere Veränderungen als beim Erwachsenen hervor (97), zumal zusammen mit AMD, dessen potenzierender Effekt auf die Bestrahlung bekannt ist. Bei diesen Schäden handelt es sich nicht um Osteoradionekrosen, sondern um gravierende Wachstumsstörungen. Die natürliche Wachstumstendenz der bestrahlten kindlichen Skeletteile ist stark herabgesetzt, so daß das unterschiedliche Wachstum von bestrahlten und nicht bestrahlten Skelettregionen zu Skoliosen oder anderen Deformitäten (z.B. Verkürzungen) führen kann. Die radiologischen Merkmale betreffen in erster Linie das Skelettsystem und sollen sich dort schon innerhalb von Monaten nach der Bestrahlung manifestieren können (135). NEUHAUSER et al fanden unter

45 Überlebenden nach WS-Bestrahlung in 34 Fällen (75 %) Wachstumsstörungen, ihr Ausmaß war alters- und dosisabhängig. Bei Kindern unter 2 Jahren sind im allgemeinen radiologisch noch keine Knochenveränderungen festzustellen (133).

RUBIN et al (150) beschrieben degenerative Knorpelstrukturen, die sich makroskopisch relativ früh, lange vor den ossären Schäden nachweisen lassen. Strahlenschäden dieser Art sind im Übrigen nicht nur an den im Strahlenfeld gelegenen Geweben, sondern auch in der Nachbarschaft derselben zu erwarten. Bestrahlte Wirbel bleiben etwa um 10 % in ihrem Längenwachstum zurück. Transversale Linien wie bei vorübergehendem Wachstumsstillstand, Trabekulierung sog. "Wirbel-im Wirbel Bindungen" unregelmäßige Begrenzungslinien der Epiphysen, große Konturveränderungen werden röntgenologisch evident (133). Schwere Wachstumsstörungen der WS wurden in seltenen Fällen beobachtet. Wachstumsstörungen oder -stillstand kommen dabei eher durch Messung der Sitzhöhe als durch Bestimmung der Körpergröße zum Ausdruck (144). Häufig ist die Crista iliaca, eindrucksvoll auch das gesamte Darmbein betroffen, an den Rippen haben Schädigungen geringere Bedeutung. Atrophien der paravertebralen Weichteile, Teleangiektasien, subkutane Fibrosen und dauernde Epilation sind in wechselnder Stärke ausgeprägt. Exostosen treten im Bestrahlungsfeld, aber auch außerhalb derselben auf (133, 166).

Verschiedene Autoren berichten über unterschiedliche Häufigkeit und Bedeutung der strahlenbedingten Skoliosen (61, 133, 166, 144).

Beim Durchschnittspatienten ist nach TREFFT (163) eine Minimalskoliose von 12° zu finden. Meist sind die Veränderungen diskret, selten machen sie operative Korrekturen notwendig. TREFFT et al geben für die Ausbildung einer strahlenbedingten Skoliose verschiedene Ursachen an wie:

a) einseitige Neigung als Ergebnis einer reaktiven Kontraktur aufgrund von Fibrosen im ipsilaren Nierenbett, b) Wachstumsstörung der WK infolge insuffizienter Blutversorgung aufgrund der Tumorpräsenz und dessen Bestrahlung, c) Muskel- und Hautatrophien, d) kompensatorische Neigung des Beckens bei Bestrahlung des einen Halbbeckens. CASSADY (26) sieht die

Skoliosen nach Bestrahlung als Folge von Weichteilatrophien.

Kyphosen wurden in knapp 1/3 der Fälle einer Untersuchungsreihe ermittelt (61). Hinsichtlich der Skelettveränderungen ist aufgrund von Literaturstudien, insbesondere auf 10 verschiedene Kriterien zu achten, die in der Häufigkeit ihres Auftretens bei einer Untersuchungsreihe von 24 Kindern in Tab. 4-6 nach GUTJAHR et al 1975 (65) angegeben werden.

Veränderung	Anzahl
1 Wachstumsstörungen des Os ilium	17
2 Exostosen am Os ilium	8
3 Beckenausgangsdeformität	8
4 Wachstumsstörung am proximalen Femur	4
5 Skoliose der Wirbelsäule	14
6 Wirbelkörper: Veränderungen der Höhe und Form	14
7 Wirbelkörper: Subkortikale Osteoporose	2
8 Wirbelkörper: Transversallinien	3
9 Rippendeformität und Wachstumsstörung	11
10 Osteoporose	5

Tab. 4-6 Skelettveränderungen nach kombinierter Bestrahlung von Wilms-Tumoren nach GUTJAHR et al 1975 (65)

Um diese Veränderungen so gering wie möglich zu halten, empfehlen die Autoren, bei der Festlegung der Strahlendosis und der Strahlenfelder folgendes zu bedenken:

1. den potenzierenden Effekt von AMD und Bestrahlung, 2. die Empfindlichkeit bzw. Toleranzdosis der mitbehandelten Gewebe, 3. die Feldgröße; es empfehlen sich Röntgenkontrollen der Bestrahlungsfelder zur evtl. Korrektur oder Feldverkleinerung während der Therapie und 4. die WS sollte, wenn möglich, nicht im Bestrahlungsfeld liegen. Falls jedoch erforderlich, sollte die gesamte WS in diesem Bereich in ihrer Breite mitbestrahlt werden, da sich hierdurch fast immer eine Skoliosenbildung vermeiden läßt. Eine Strahlenschädigung der gesunden Niere muß jedoch auf

jeden Fall vermieden werden (97, 172), um einer Strahlennephritis bzw. einem Sekundärkarzinom keinen Anlaß zu geben.

Die Frage, ob es zwischen sekundärer Neoplasie und Bestrahlung ein ätiologischer Zusammenhang besteht, kann nicht genau geklärt werden, da Karzinom-Patienten ohnehin zur spontanen sekundären Neoplasie neigen. Nach TREFFT et al 1968 muß bei 5 % der Kinder, die eine Bestrahlungsdosis von mehr als 1000 rad erhalten, mit einem sekundären malignen Tumor rechnen. Nach MEADOWS et al 1975 (125) beträgt die Rate von malignen und benignen Tumoren, die nach einer Bestrahlungstherapie entstehen ca. 9 %. Solche Tumoren sind gewöhnlich (aber nicht obligatorisch) innerhalb der Bestrahlungsfelder und in den angrenzenden Geweben zu finden, was einen Zusammenhang mit der Bestrahlung bzw. dem Bestrahlungsfeld erklärt.

Weitere Strahlenschäden, die jedoch durch genaue Festlegung von Dosis und Feldgröße möglichst klein gehalten werden können, sind die Strahlennephritis mit 10 %, die Lungenfibrose und die Strahlennephritis mit 5 % Entstehungswahrscheinlichkeit bei Einhaltung der Regeln.

Auch weitere, meist reversible Schäden sind bekannt, wie Leberfunktionsstörungen, Nierenstörungen, psychologische Schäden usw., diese jedoch wurden nicht ausreichend untersucht.

In der Kinderklinik Erlangen wurde eine extra Doktorarbeit vergeben hierfür.

Alle Nebenwirkungen wie Schwäche und Abgeschlagenheit, Schlaflosigkeit und Appetitlosigkeit, Übelkeit und Erbrechen sind sehr häufig zu verzeichnen, zum Glück sind sie aber reversibel. Diese und andere Schäden können durch eine ausgewogene Strahlendosis und eine präzise Feldeinstellung gemindert werden.

Die Komplikationen Fieber, Lethargie und Irritabilität sowie Exanthem stellen sich bei den meisten Patienten syndromartig ein und zwar etwa eine Woche nach Beginn der Bestrahlung. Diese Symptome sind ausgeprägter und dauern länger bei einer Ganzabdomen-Bestrahlung als bei der Bestrahlung des Nierenbettes allein; sie können die Behandlung erschweren, ja gelegentlich zu einer Unterbrechung der Behandlung führen. Diese Symptomatik, die als Nebenwirkung der Kombinationstherapie anzusehen ist, ist reversibel, (25).

4.6 Cytostatische Behandlung

4.6.1 Allgemeines

Die Prognose bei Wilms-Tumor-Patienten hat sich in den letzten 20 Jahren stetig verbessert, so daß die 2-Jahres ÜR heute mehr als 80 % beträgt. Diese verbesserte Prognose ist in erster Linie der während dieses Zeitraums eingesetzten und ständig verbesserten Chemotherapie zu verdanken, wenn auch die verfeinerten Operations- und Bestrahlungstechniken schon vor dieser Zeit zu einer niedrigen Mortalität führten,

Tab. 4-7 Überlebensrate von WT-Patienten, die mit Nephrektomie und postoperativer Bestrahlung behandelt wurden (142)

Autor	Zeitraum	Anzahl der Fälle	Überlebensrate %
Klapproth (93)	1940-1958	423	26
Latimer et al (105)	1934-1956	26	42
Gross (63)	1940-1947	38	47
Westra et al (170)	1936-1960	46	39

Für die cytostatische Behandlung lassen sich 2 Indikationsbereiche voneinander abgrenzen, die Chemoprophylaxe und die Chemotherapie.

Chemoprophylaxe: Diese beginnt wenige Tage vor oder während der Operation mit dem Ziel einer Verminderung der unter dem Operationstrauma und der chirurgischen Manipulationen mit großer Wahrscheinlichkeit gesteigerten Metastasierungstendenz.

Nach radikaler Tumorentfernung bei Nichtvorliegen von Metastasen wird die Chemoprophylaxe noch über eine, je nach Autor unterschiedliche Risikoperiode von 15 Monaten bis zu 2 Jahren fortgesetzt.

Chemotherapie: Sie kommt bei Patienten mit nachgewiesenen Abdominal- oder Fernmetastasen nach unvollständiger Tumorextirpation oder bei primär inoperablem Tumor zum Einsatz, mit dem Ziel, die operative und radio-

logische Behandlung zu unterstützen. Die Unterschiede zur Chemoprophylaxe liegen in der Anfangssituation bei Behandlungsbeginn und infolgedessen in der Dosierung und Anwendungsdauer, siehe auch Behandlungsschemata, Kap. 4.7 .

Gegenüber der Strahlentherapie, die die Aufgabe hat, maligne Zellverbände am Ort des Tumors zu devitalisieren, bzw. zu zerstören, hat die Chemotherapie den Vorteil der generalisierten (systemischen) Bekämpfung. Ebenso wie die Röntgenbestrahlung ist der cytostatischen Behandlung bisher nur in Kombination mit der Operation Bedeutung beigemessen.

4.6.2 Die wichtigsten Cytostatika

Die wichtigsten Cytostatika können, entsprechend ihrer Wirkungsmechanismen und ihrer Struktur in 4 Gruppen eingeteilt werden:

1. Alkylierende Substanzen (Endoxan=Cyclophosphamid, Mitomen)
Ihre cytostatische Wirkung beruht auf der Fähigkeit, mit Aminogruppen der DNS zu reagieren und sie dadurch unwirksam zu machen.
2. Antimetaboliten (Methotrexat)
Sie imitieren natürliche Stoffwechselprodukte, ohne deren biologische Wirksamkeit zu besitzen.
3. Pflanzliche Alkaloide (Colchicin, Vincristin)
Diese Mittel hemmen die Mitose einer Zelle, Colchicin hemmt die Anaphase und Vincristin die Metaphase, und verhindern dadurch die Zellteilung.
4. Antibiotika (Actinomycin-D =AMD)
Das derzeit wichtigste Antibiotikum in der cytostatischen Therapie ist das AMD, welches eine RNS-Polymerase und damit die m-RNS inhibiert.

Actinomycin-D und Vincristin sind die wichtigsten Cytostatika in der Behandlung des Wilms-Tumors. Bei der Behandlung des metastatischen Wilms-Tumors finden auch Endoxan und Adriamycin Verwendung, in Kombination mit Actinomycin-D und Vincristin, (11,60,165,173).

Für die Dosierung der 2 wichtigsten Cytostatika werden in den USA die Empfehlungen von NWTs befolgt, D'ANGIO 1974 (41)

AMD:

Hier findet die cyclische Erhaltungstherapie Anwendung, die sich über 15 Monate (in Europa 2 Jahre) nach der Operation hinzieht und aus mehreren Kuren besteht. Bei jeder dieser Kuren wird eine totale kumulative Dosis von 75 mg/kg KG intravenös und in der Regel in 5 Tagesdosen verabreicht. Bei älteren Kindern mit größerem Gewicht darf jedoch die Einzeldosis 500 mg nicht übersteigen. Sollte die Therapie nicht gut toleriert werden, kann man auch weniger als 15 mg/kg KG/die geben. Wenn andererseits dem Körpergewicht entsprechend eine Tagesdosis von 10mg/kg KG/die notwendig ist, so muß die Kur 7 Tage lang gehen. Die AMD-Kuren beginnen am 0.Tag (also am Tag der Operation), am Tag 42 und alle 3 Monate danach, beginnend am Tag 90. Für die 15-Monate Periode werden insgesamt 7 Kuren verabreicht (in Europa gibt man mindestens 10-12 Kuren über 2 Jahre, siehe auch Kap. 4.7

VCR:

Vincristin wird intravenös in Dosen von 1.5 mg/m^2 verabreicht. Die maximale Einzeldosis beträgt 2 mg. Sie wird zuerst wöchentlich gegeben, beginnend am Tag 0 für 7 Wochen (8 Dosen bis zum Tag 49)! Anschließend werden 2 VCR-Injektionen alle 3 Monate vom 3. bis zum 15. Monat und zwar am 1. und 5. Tag des jeweiligen Trimenon verabreicht.

Kombination AMD + VCR:

Wenn diese zwei Mittel kombiniert werden, wird AMD wie oben gegeben, während man mit VCR erst am 7.Tag beginnt, wenn die Darmfunktionen wiederhergestellt sind. Es wird am selben Tag wie die erste der 5 Tagesinjektionen der AMD-Kuren, sechs Wochen lang gegeben. Zwei VCR-Dosen werden alle 3 Monate vom 3.-15. Monat und zwar jeweils am 1. und 5. Tag der AMD-Kuren verabreicht.

4.6.2.1 Actinomycin-D

Als Cytostatikum erster Wahl gilt heute das von FARBER 1956 erstmals eingesetzte Actinomycin-D D'ANGIO et al 1959 sowie FARBER et al 1966 fanden als erste einen Potenzierungseffekt von AMD in Kombination mit der bis dahin Standard-Therapie, nämlich der Bestrahlungstherapie (36,52,54). Anschließend wurde diese verstärkte Wirkung von zahlreichen Autoren untersucht, einige deren Ergebnisse sind in Tab. 4-8 zusammengestellt. Wie man aus dieser Tabelle sehen kann, ist immer eine verstärkte Wirkung registriert worden und bei der Mehrheit dieser Serien findet man eine fast verdoppelte 2-Jahres ÜR.

Tab. 2-Jahres ÜR der mit Chirurgie und Radiologie behandelten Wilms-Tumoren (122)

Autor	ohne AMD	mit AMD
Burget 1967	2/17 = 12 %	5/15 = 33 %
Schneider 1970	7/14 = 50 %	8/9 = 89 %
Fernbach 1966	6/14 = 43 %	12/13 = 92 %
Schweigsguth 1970	30 %	50 %
Howard 1964	3/26 = 12 %	11/18 = 61 %
Jenkin 1970 Stad. I+II	< 40 %	80 %
Stad. II+IV	20 %	> 50 %
Farber 1966	40 %	89 %

Ferner haben SCHEIGSGUTH -LEMERLE und JEREB die Rolle von AMD als Funktion der Bestrahlungsdosis untersucht, ihre Ergebnisse werden in Tab. 4-9 dargestellt (122,153).

Tab. 4. 2-Jahres ÜR bei Behandlung mit AMD als Funktion der Bestrahlungsdosis nach MAURUS (122)

Autor	SCHWEIGSGUTH - LEMERLE		JEREB	
Dosis	2000 rad	3000 rad	2000 rad	3000 rad
ohne AMD	43 %	35 %	33 %	60 %
mit AMD	69 %	42 %	60 %	56 %

Zu Beginn der chemotherapeutischen Ära wurde keine standardisierte Chemotherapie betrieben, aber schon damals wurde plausibel, daß die cyclische Erhaltungstherapie effektiver war, als die einmalige Stoßtherapie, insbesondere beim Auslöschen von möglichen mikroskopischen Metastasen bei scheinbar lokalisierter Erkrankung. Aus diesem Grunde initiierten WOLFF et al 1964 eine Vergleichsstudie zweier Gruppen von Wilms-Tumor-Patienten (176). Zusätzlich zur Standard-Therapie (Operation und p.op. Bestrahlung) bekam die erste Gruppe eine einmalige AMD-Stoßtherapie, während die zweite Gruppe eine cyclische Erhaltungstherapie erhielt, wie das Protokoll in Tab. 4-10 zeigt.

Tab. Behandlungsprotokoll der Children's Cancer Study Group A: Single Course Therapy vs. Maintenance Therapy nach WOLFF et al (176)

	Stoßtherapie	Cyclische Erhaltungstherapie
Bei Diagnose	Operation Radiotherapie AMD	Operation Radiotherapie AMD
Anschließend	Keine Therapie	AMD nach 6 Wochen, 3 Monaten, und dann alle 3 Monate danach bis 15 Monate p.op.

Die Ergebnisse dieser Studie wurden in einem vorläufigen Bericht 1968 (176) und in einem zweiten Überwachungsbericht 1974 (177) erläutert und sind in Tab. 4-11 zusammengefaßt.

Tab. 4-11 : Rezidivrate und Überlebensrate im Vergleich zwischen der Stoßtherapie und der cyclischen Erhaltungstherapie mit Actinomycin-D (176,177)

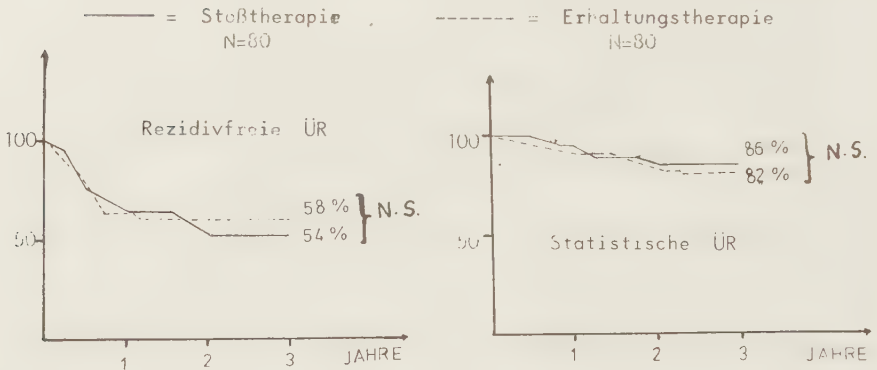
Modus der AMD-Chemotherapie	Rezidivrate		Überlebensrate
	1968	1974	1974
Stoßtherapie	12/13 = 52 %	16/23 = 57 %	20/28 = 71 %
Cyclische Erhaltungstherapie	3/22 = 14 %	7/25 = 28 %	20/25 = 80 %
5 % Signifikanz	signifikant	signifikant	nicht signifikant

Aus dieser Tabelle sieht man, daß in Bezug auf die Rezidivrate die Differenz zwischen Stoßtherapie und cyclischer Erhaltungstherapie sowohl im ersten als auch im zweiten Bericht signifikant ist. Dagegen ist die Überlebensrate auf der 5 % - Ebene nicht signifikant. Daraus folgt, daß die cyclische Erhaltungstherapie in der Unterdrückung der Metastasenentstehung sehr effektiv ist und sich deswegen bei fast allen Zentren durchgesetzt hat.

Ähnliche Ergebnisse erhielten auch MARGOLIS et al 1973 (119) bei 61 Patienten sowie LEMERLE et al 1976 (111) bei 160 Patienten.

Die Ergebnisse von LEMERLE et al werden in Abb. 4-15 diagrammatisch dargestellt.

Abb. 4-15 Vergleichsstudie zwischen AMD-Stoßtherapie (Single C.) und zyklischer Erhaltungstherapie (Multiple C.), (111)



Wie man aus Tab. 4-12 sehen kann, hat sich die cyclische Erhaltungstherapie mit Actinomycin -D als besonders wirkungsvoll bei der Unterdrückung von Metastasen erwiesen. Zusammenfassend kann gesagt werden, daß durch Anwendung dieser Chemotherapie die Rezidivrate klein gehalten wird und daß dadurch wenig Zusatzbehandlung notwendig ist, was im Endeffekt die Mortalität dieser Erkrankung niedrig hält (177).

Tab. 4-12 : Entstehung von Metastasen bei den 2 Behandlungsmodi mit Actinomycin - D - Children's Cancer Study Group A (177).

Organe	Bei Stoßtherapie von 36 Patienten	Bei der cyclischen Erhaltungstherapie von 37 Patienten
Lungen allein	12	1
Lungen und kontralaterale Niere	0	1
Lungen und Abdomen	1	0
Mediastinum	1	1
Leber allein	2	1
Leber und Abdomen	0	1
Knochen	0	2
Gesamt	16	7

4.6.2.2 Vincristin (VCR)

Dieses Alkaloid des Immergrün (*Vinca rosea* Linn) wurde erst 1962 bei Leukämien und soliden Tumoren des Menschen in Form von Vincristinsulfat (Oncovin) klinisch getestet. SUTOW (184) berichtete 1965, daß es sich als besonders wirkungsvoll gegen den Wilms-Tumor erwiesen hat. SULLIVAN und SUTOW (183) berichteten 1969 über eine 83 % ige erkrankungsfreie ÜR von durchschnittlich 4 1/2 Jahren bei lokalisierten Tumoren und VIETTI et al 1970 gab die 2-Jahres-ÜR bei Kindern mit Metastasen mit 45 % an, Tab. 4-13 (167)

Tab. 4-13 Ergebnisse der Behandlung des Wilms-Tumors mit VCR (167)

Ausbreitung der Erkrankung	Erkrankungsfreie ÜR in %	Überwachungszeit in Jahren
Lokalisiert (183)	83	4 1/2
Metastasiert (167)	45	2

Vincristin ist ein Cytostatikum der zweiten Wahl. In der Basisbehandlung operabler und noch nicht metastasierter Tumore wurde es bisher nur selten angewandt, dagegen ist der primär operable oder bereits metastasierte Tumor eine der ersten Indikationen für die Verabreichung dieses Mittels, präoperativ zur Verkleinerung der Tumormasse und somit zur Erleichterung der Operation (siehe präoperative Behandlung). Aber auch postoperativ wurde VCR bei metastasierten Tumoren mit Erfolg eingesetzt; wie bei AMD hat sich hier auch ein Potenzierungseffekt mit der Bestrahlung gezeigt.

In Tab. 4-14 werden Therapieergebnisse in der Behandlung von metastasierten Tumoren mit VCR nach (167) dargestellt. Es wird sichtbar, daß diese Ergebnisse mit den AMD-Ergebnissen vergleichbar sind.

Tab. Behandlung von metastasierten WT mit VCR und Bestrahlung - VIETTI et al 1970 (167)

	VCR vor der Bestrahlung			VCR während der Bestrahlung		
	Totale Teilweise Keine			Totale Teilweise Keine		
	Rückbildung			Rückbildung		
Lungenmetastasen	9/20	2/20	2/20	12/22	1/22	1/22
Abdominalmetastasen	1/20	1/20	1/20	2/22	--	2/22
Multiple Metastasen	1/20	1/20	2/20	2/22	--	2/22
Total	11/20	4/20	5/20	16/22	1/22	5/22
Prozent	= 55 %	= 20 %	= 25 %	= 73 %	= 4 %	= 28 %

4.6.2.3 Kombination von AMD und VCR

Da die beiden Mittel verschiedene Wirkungsmechanismen besitzen, wurde von NWTS 1969 die Hypothese aufgestellt, man könnte durch Kombination der beiden Mittel einen therapeutischen Effekt erzielen, der mindestens der Summe der therapeutischen Effekte der einzelnen Mittel bei alleiniger Anwendung gleich kommen würde, vorausgesetzt, es würde keine Kreuzresistenz oder kein Antagonismus zwischen den beiden Mitteln bestehen. Um u.a. auch diese Frage zu klären, startete NWTS 1969 eine entsprechende Studie, deren Aufbau und Ergebnisse in einem späteren Kapitel erläutert werden, wovon ich aber die in Tab. 4-15 und Tab. 4-16 dargestellten Ergebnisse vorwegnehmen möchte.

Tab. 4-15 : Die 2-Jahres Erkrankungsfreie Überlebensrate verglichen
mit der Behandlung. N.W.T.S. Ergebnisse nach WOLF 1975 (178)*

Stadium I	Überlebensrate
Mit Radiotherapie	80 %
Ohne Radiotherapie	80 %
Stadium II und III zusammen	
Actinomycin-D allein	50 %
Vincristin allein	44 %
Actinomycin-D und Vincristin	79 %

Tab. 4-16 : Die 2-Jahres Statistische Überlebensrate verglichen
mit der Behandlung. N.W.T.S. Ergebnisse nach WOLF 1975 (178)*

Stadium I	Überlebensrate
Mit Radiotherapie	98 %
ohne Radiotherapie	95 %
Stadium II und III zusammen	
Actinomycin-D allein	50 %
Vincristin allein	62 %
Actinomycin-D und Vincristin	92 %

* = Ausführliche Ergebnisse siehe auch Tab. 5-3 nach D'ANGIO 1976 (43)

Patientengut : 346 Wilms-Tumor Patienten von 1969- 1973

Aufgrund von Erfahrungen in der Behandlung der Leukämie kann nach
FREI et al 1961 (59) die zu erwartende Erfolgsrate beim kombinierten
Einsatz zweier Mittelnach folgender mathematischen Formel abgeschätzt
werden :

$$RR_{A+B} = RR_A + RR_B \cdot \frac{100-RR_A}{100}$$

wobei bedeuten :

RR = Erfolgsrate

A = Behandlung mit A

B = Behandlung mit B

Wie man leicht feststellen kann, stimmen die Ergebnisse aus Tab.4-15 und Tab. 4-16 mit den Ergebnissen der angegebenen Formel überein. Man sieht also hier, daß die kombinierte Anwendung der beiden Mittel einen weitaus besseren Erfolg als die Anwendung von nur einem Mittel hat. Ähnlich können wir die Überlebensrate von metastasierten Wilms-Tumoren bei Anwendung der Kombinationstherapie mit der o.g. Formel berechnen. So berichtet FARBER 1966 (54) bei einer Studie von 86 metastasierten Wilms-Tumor Patienten über 36 % Überlebensrate bei alleiniger Anwendung von Actinomycin-D und 45 % Überlebensrate bei alleiniger Anwendung von Vincristin. Nehmen wir eine mittlere Überlebensrate von 40 % für jedes der beiden Mittel, so kommen wir bei kombinierter Anwendung der zwei Mittel auf eine Überlebensrate von 60 %.

4.6.3 Sonstige Cytostatika

Neben Actinomycin-D und Vincristin haben zwei weitere Mittel, das Cyclophosphamid = Endoxan^R und das Adriamycin = Adriblastin^R, eine, wenn auch nicht so große Bedeutung in der Behandlung des metastatischen Wilms-Tumors. LIVINGSTON et al 1970 (114) gibt die klinische Bedeutung von Cyclophosphamid als niedrig an und in den Behandlungs-Empfehlungen von N.W.T.S. wird es gar nicht erwähnt, im Gegensatz zu den deutschen Behandlungszentren wo es noch Anwendung findet.

Bei Adriamycin, handelt es sich um ein relativ neues Cytostatikum in der Behandlung des Wilms-Tumors. Hierbei wurde ein Antitumoreffekt bei etwa der Hälfte aller behandelten Kinder beobachtet. Die Dauer und der Grad seiner Tumoraggression kann jedoch mit den durch kombinierte Actinomycin-D und Vincristin Anwendung nicht konkurrieren (11,117).

4.6.4 Nebenwirkungen der Chemotherapie

Die Therapie mit Actinomycin-D kann zu schweren Knochenmarkdepressionen führen, insbesondere wenn sie zusammen mit der Radiotherapie durchgeführt wird; zu Pancytopenien kommt es nur selten. Bei Abfall der Leukozytenzahl unter dem kritischen Wert von 2000 - 3000 pro mm³ oder der Thrombozytenzahl unter 80000 - 100000 pro mm³ muß die Therapie unterbrochen werden. Auch eine Behandlung mit Prednisolon und anabolen Steroiden führt oft sehr rasch zur Normalisierung der Werte. Der bekannte Potenzierungseffekt von Actinomycin-D mit Radiotherapie führt sehr oft zu Erythemen.

Mucositis ist eine weitere häufige Nebenwirkung von Actinomycin-D. Der Gastrointestinaltrakt wird manchmal in Mitleidenschaft gezogen, erkenntlich an Appetitlosigkeit, Erbrechen, ulceröser Stomatitis und manchmal sogar blutigem Erbrechen oder Durchfall. Gegen Erbrechen hat sich Paspertin sehr gut bewährt.

Starker jedoch reversibler Haarausfall ist eine Nebenwirkung sowohl von Actinomycin-D als auch von Vincristin, ist aber bei Vincristin häufiger. Vincristin hat zwar keine Knochenmarkdepression zur Folge, seine Applikation ruft aber eine ineffektive Erythropoese oder eine Thrombocytose hervor. Eine weitere Nebenwirkung von Vincristin ist die Obstipation, die als Ergebnis einer Vincristin-bedingten intestinaler Hypomotilität angesehen werden muß. Periphere Neuropathie ist die wichtigste und schwerste Nebenwirkung von Vincristin. Dies zeigt sich in Form verschiedener Symptome wie Kauschmerzen, Schluckbeschwerden, Reflexverlust, schlaffe Haltung, Obstipation durch intestinale Hypomotilität und paralytischer Ileus. Gelegentlich ist auch wechselndes Fieber und ein ADH-Syndrom festzustellen.

Bei schweren Neuropathien muß die Behandlung mit Vincristin zeitweise unterbrochen oder ganz eingestellt werden.

Da beide Mittel, Actinomycin-D und Vincristin, cytotoxische Mittel sind, ist bei der Gabe der Injektion zu beachten, daß eine Infiltration zu schweren Gewebsnekrosen und örtlichen Ulcerationen führen kann. Es wird daher nur intravenös gespritzt und zu empfehlen wäre das Anlegen einer Vena Sectio. Sollte, aus welchen Gründen immer, cytotoxische Flüssigkeit in das Gewebe gelangen, so muß der Arzt Sofortmaßnahmen ergreifen und nicht etwa abwarten. Es soll versucht werden das toxische Mittel abzuschwächen und abzuschwämmen.

Mit Ausnahme der Neuropathie, die etwas länger braucht, sind alle anderen Nebenwirkungen schnell reversibel.

4.7 Behandlungsschemata

4.7.1 Allgemeines

Die Behandlung des Wilms-Tumors erfordert eine enge Zusammenarbeit zwischen pädiatrischen Onkologen bzw. Kinderchirurgen und Strahlentherapeuten. In Erlangen, wie auch in fast allen Zentren, stützt man sich dabei auf die langjährigen Erfahrungen größerer Institutionen im Hinblick auf eine bessere Prognose, die sich in Behandlungsschemata bzw. Behandlungsvorschlägen widerspiegeln.

Von 1965 bis 1975 wurde in Erlangen nach einem Vorschlag der Arbeitsgemeinschaft für Leukämieforschung und -behandlung im Kindesalter e.V., hier mit Schema A bezeichnet, behandelt. Seit 1976/77 behandelt man jedoch nach einem neuen Schema, einem Schema der Deutschen Gesellschaft für pädiatrische Onkologie, in Anlehnung an NWTs, hier mit Schema B bezeichnet.

4.7.2 Schema A: von 1965 bis 1975

- 1.a Radikale Tumornephrektomie innerhalb 24-48 Stunden nach Diagnose- bzw. Indikationsstellung
- b Actinomycin-D (Lyovac Cosmegen), 0.015 mg/kg KG/i.v. nach Eröffnung der Bauchhöhle, wobei Injektion oder Infusion erlaubt sind.
2. Am 1. bis 4. Tag p.op. AMD, 0.015 mg/kg KG/die/i.v.
3. Nachbestrahlung des Tumorbettes frühestens am 2., spätestens am 5. p.op. Tag beginnen. Allgemein wird eine Herddosis von 3000 rad nach totaler Tumorentfernung bzw. eine Herddosis bis zu 4000 rad nach unvollständiger Tumorentfernung empfohlen.
4. Nach Abschluß der Strahlentherapie beginnt die cytostatische Behandlung, sobald die Leukozytenzahl über $3000/\text{mm}^3$ und die Thrombozytenzahl über $100\,000/\text{mm}^3$ liegt. Als Mittel der ersten Wahl dient Actinomycin-D und als Mittel zweiter Wahl Vincristin und Endoxan. Hierbei unterscheidet man 2 Untergruppen von Patienten und damit 2 Unterschemata:

Unterschema 1: Bei Patienten mit einer radikalen Operation ohne

Hinweis auf Metastasenbildung:

- . AMD, 0.015 mg/kg KG/die/i.v. über 5 Tage sofort im Anschluß an die Strahlentherapie
- . Im 1. Jahr p.op. weitere AMD- Kuren in 2-monatigen Abständen jeweils 0.015 mg/kg KG/die/i.v. über 5 Tage (= 6 Kuren)
- . Im 2. Jahr p. op. weitere AMD-Kuren in 3-monatigen Abständen jeweils 0.015 mg/kg KG/die/i.v. über 5 Tage (= 4Kuren)
- . Ende der Rezidivprophylaxe, 2 Jahre nach Operation

Unterschema 2: Bei Patienten mit einer nichtradikalen Operation und/
oder Metastasenbildung:

- . AMD 0.015 mg/kg KG/die/i.v. über 5 Tage sofort nach Strahlentherapie
- . 1 Woche Pause
- . 6 Wochen lang im wöchentlichen Wechsel jeweils eine Injektion:
Vincristin 0.05 mg/kg KG/i.v. bzw.
Endoxan 15.0 mg/kg KG/i.v.
- . AMD 0.015 mg/kg KG/die/i.v. über 5 Tage
- . 1 Woche Pause
- . 6 Wochen lang in wöchentlichem Wechsel jeweils eine Injektion:
Vincristin 0.05 mg/kg KG/i.v.
Endoxan 15.0 mg/kg KG/i.v.
- . Weiter im selben Rhythmus bis zum Ende des 1. Jahres p. op. wie folgt:
alle 8 Wochen AMD-Kur über jeweils 5 Tage
1 Woche Pause
6 Wochen alternierend VCR/END
- . im 2. Jahr p.op. wie Unterschema 1.

5. Allgemein wird bei Auftreten von Metastasen oder Tumorrezidiv empfohlen, eine operative Entfernung wiederum unter cytostatischer Absicherung durchzuführen.

Bei Lungenmetastasen ist eine Segmentresektion bzw. Lobektomie nicht in jedem Falle erforderlich. Umschriebene Metastasen können exzidiert

werden. Bereits der Verdacht auf Tumorrezidiv sollte durch Laparotomie geklärt werden. Eine Nachbestrahlung des Tumor- bzw. Metastasenbettes ist in jedem Falle angezeigt. Die cytostatische Rezidivprophylaxe bzw. Tumorthherapie erstreckt sich auf weitere 2 Jahre vom letzten Operations-Termin an gerechnet.

6. Diese intensive Therapie sollte wegen der bestehenden Heilungsaussichten auch im Falle eines Tumorrezidivs bzw. Metastasenbildung trotz der damit verbundenen Gefahren durchgeführt werden, zumal therapiebedingte Komplikationen in entsprechend ausgerüsteten Kliniken überwunden werden können.

4.7.3 Schema B : von 1975 bis dato

Hierbei wird eine stadienabhängige Behandlung durchgeführt, wobei die Stadieneinteilung nach NWTs, zugrunde gelegt wird.

B1 $\hat{=}$ Stadium I :

- a) Operation - Keine Bestrahlung
- b) Chemotherapie : $\begin{matrix} V & V \\ + & + & + & + & + \end{matrix}$ mal 5 (Woche 1, 7, 13, 19, 25)
- wobei die Symbole bedeuten : V = Vincristin 1.5 mg/m^2 und
+ = Actinomycin-D 0.45 mg/m^2

B2 $\hat{=}$ Stadium II :

- a) Operation
- b) Bestrahlung : 2500 - 3000 rad für 1. und 2. Lebensjahr
3000 - 3500 rad für über 2-jährige
auf das Tumorbett (Fossa renalis)
- c) Chemotherapie :

Woche	1	2	3	4	5	6	7	8
Tag	1	8	15	22	29	36	43	47
	V +++++	V	V	V	V	V	V +++++	V

Symbole und Dosen wie oben

Initial : Woche 1- 7 ; Pause ; Woche 8 - 13 ;

Wiederholung Tag 43-47 alle 6 Wochen bis Woche 62

B 3, B 4 Stadium III und Stadium IV:

- a) Operation
- b) Bestrahlung wie bei Stadium II
- c) Chemotherapie

Woche	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10
(Tag)	1	8	15	22	29	36	43	50	57	64
	V	V	V	V	V	V				
	+++++						+++++			
							A	A	A	A

Symbole: V und + wie oben

A = Adriamycin 30 mg/m²

Der 10 Wochen-Zyklus soll insgesamt 5 mal nacheinander durchgeführt werden, d.h. Therapiedauer (nur!) ca. 1 Jahr.

Gesamtdosen ideal: A = 600.0 mg/m² !

V = 45.0 mg/m² !

+ = 225 mg/m² !

B 5 Stadium V:

Individualisieren, je nach Enukleierbarkeit der Tumoren.

Evtl. Transplantation ins Auge fassen.

4.7.4 Kontrolluntersuchungen während des Krankheitsverlaufs:

1. Vor jeder Actinomycin D Kur:

Urinstatus , Kreatinin und Harnstoff- N,
BSG , Blutbild und Blutdruck.

2. Röntgenuntersuchungen :

a) Thoraxaufnahme: im 1. Jahr p.op. 4-wöchentlich
im 2. Jahr p.op. 3-monatlich 17 x Thorax

b) AUR der verbliebenen Niere (Ausschuß eines Tumorbefalls,
10 % der Fälle) 6, 12, 18, 24 Monate nach Operation des
Primärtumors.

3. Nach Abschluß der cytostatischen Therapie sind bis 5 Jahre p.op
1/2-jährliche, über weitere 5 Jahre jährliche Kontrolluntersuchungen
angezeigt.

4.8 Behandlung von Metastasen

Von Bedeutung sind hier an erster Stelle die Lungenmetastasen, die am häufigsten auftreten und für die meisten Todesfälle verantwortlich sind, an zweiter Stelle die Lebermetastasen.

Grundsätzlich ist festzustellen, daß es nur logisch erscheint, die Metastasen mit denselben Prinzipien zu behandeln, wie den Primärtumor selbst, nämlich mit Operation, Chemo- und Radiotherapie und es besteht inzwischen Einigkeit darüber, daß hier ein aggressives Vorgehen notwendig ist.

Da aber, insbesondere bei der Behandlung von Lungenmetastasen, die aggressive Behandlung sehr schwere Komplikationen wie z.B. die Lungenfibrose und die Strahlenpneumonie mit sich bringt, muß hier immer abgewogen werden, wie die Behandlung auszusehen hat, um einigermaßen zufriedenstellende Ergebnisse zu bekommen.

4.8.1 Lungenmetastasen

Bei Vorhandensein von Lungenmetastasen wird die gesamte Lunge unter gleichzeitiger AMD- und VCR-Gabe einschließlich der Pleuraräume mit einer Herddosis von 800 - 1200 rad nach JENTSCH 1977 (84) bzw. von 1400 rad nach TREFFT 1976 (163) in 7-10 Sitzungen mit je 140-200 rad/Tag, 5 mal pro Woche bestrahlt, Abb. 4-16

Anschließend wird die Dosis am Resttumor von einem kleineren Feld aus auf 3000 rad aufgesättigt (-84). Laut TREFFT 1976 (161) kann die Dosis am Resttumor bis auf 4000 rad aufgesättigt werden, wenn nicht mehr als 25 % des gesamten Lungengewebes betroffen sind.

Die Wiederholung einer beidseitigen Lungenbestrahlung wird nicht angeraten, da neueste Erkenntnisse gezeigt haben, daß die dadurch zu erwartenden Heilungschancen unter 10 % liegen, die Morbidität und Mortalität aber infolge Lungenfibrose bzw. Strahlenpneumonie fast 100 % beträgt.

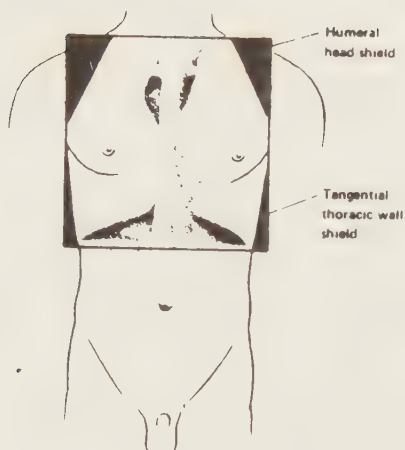


Abb. 4-16 Bestrahlungsfeld für beidseitige Lungenbestrahlung

Solitäre Metastasen können auch primär operativ entfernt werden. Die Tendenz geht dahin, daß die Operation die Basis der Behandlung bildet, um den Patienten unangenehme Komplikationen zu ersparen. Es ist aber unbedingt zu empfehlen, daran die Bestrahlung der ganzen Lunge anzuschließen, da diese Metastasen nur in 35 % der Fälle solitär bleiben. Über den Bestrahlungsabschluß hinaus wird die Chemotherapie für 2 Jahre fortgesetzt. Die früher durchgeführte Metastasenprophylaxe hat seit dem Einsatz der Cytostatika keine Bedeutung mehr, wegen der großen Gefahr der Entstehung von Strahlenpneumonien und Lungenfibrosen. Das Risiko der Strahlenpneumonie bei gleichzeitiger AMD-Administration wird in Tab. 4-17 widergegeben.

Tab. 4-17 Risiko der Bestrahlungspneumonie bei gleichzeitiger
AMD-Administration nach WARA et al 1974 (167)

Dosis (rad)	Anzahl der Fraktionen (5 pro Woche)			
	10	15	20	25
1250	5 %	0 %	0 %	0 %
1500	25 %	6 %	0 %	0 %
2000	90 %	65 %	25 %	10 %
2500	100 %	95 %	80 %	65 %
3000	100 %	100 %	100 %	90 %
3500	100 %	100 %	100 %	100 %

4.8.2 Lebermetastasen

Hierbei unterscheiden wir 2 Gruppen von Patienten:

Gruppe A: Patienten, bei denen die ganze Leber von Metastasen durchsetzt ist und/oder solche mit relativ isolierten Metastasen, die sich aber einer partiellen Resektion nicht unterziehen können.

Gruppe B: Patienten mit isolierten oder solitären Metastasen, die partiell reseziert werden können, (159,163,167).

Bei der Gruppe A beträgt die Dosis für die gesamte Leber 3000 rad in 4 Wochen. Ist die Erkrankung aber nur auf einen Leberteil beschränkt, so können 4500 rad in 5 Wochen verabreicht werden, jedoch nur, wenn nicht mehr als 2/3 der Leber davon betroffen sind.

Bei der Gruppe B sollte mit der Radio- und/oder Chemotherapie erst nach voller Regeneration der Leber begonnen werden, was ungefähr 3-4 Wochen nach der Resektion der Fall ist. Die Regeneration kann mit wöchentlichen Radioisotopen- Scans verfolgt werden und erst wenn das Plateau erreicht ist, kann mit der Radio- und/oder Chemotherapie begonnen werden. Hierbei darf die Gesamtdosis für die Leber 2500 rad in 3 Wochen nicht übersteigen.

4.9 Die Behandlung des bilateralen Wilms-Tumors

Der bilaterale Wilms-Tumor kommt nach Literaturangaben mit einer Häufigkeit von 2 %- 11 % vor, Tab. 4-18.

Bei 65 % der bisher in der Literatur beschriebenen Fälle konnte die Doppelseitigkeit des Prozesses bereits bei der ersten Diagnose erkannt werden, in den restlichen 35 % wurde der Tumor der kontralateralen Seite 3 Wochen bis 10 Jahre nach der Operation der ersten Seite gefunden (44,71). Wegen der kleinen Anzahl bilateraler Wilms-Tumoren gibt es heute kein einheitliches Vorgehen wie beim einseitigem Wilms-Tumor, die Behandlung ist also vom Fall zu Fall verschieden und wird individualisiert. So werden in der Literatur (136,140,145,157,171) folgende Methoden erwähnt :

1. Einseitige radikale Nephrektomie mit kontralateraler partieller Nephrektomie plus Radiotherapie und Chemotherapie.
2. Bilaterale partielle Nephrektomie plus Radiotherapie und Chemotherapie .
3. Einseitige radikale Nephrektomie plus Radiotherapie und Chemotherapie der kontralateralen Niere.
4. "Bench Surgery" mit Autotransplantation plus Radiotherapie und Chemotherapie.
5. Bestrahlung und Chemotherapie ohne Operation.
6. Bilaterale radikale Nephrektomie mit renaler Homotransplantation.

Die Entscheidung über die anzuwendende Technik hängt von der jeweiligen Situation ab, sowie vom Alter, Größe des Tumors, Anatomie und Nierenfunktion, die dabei eine wichtige Rolle spielen.

Die Methoden 1-3 werden, wenn es die Situation erlaubt, meistens angewandt und mit diesen sind auch einige Heilungen möglich gewesen. Bei der 4. Methode gibt es große technische Probleme und insbesondere bei jüngeren Patienten können arterielle Stenosen leicht entstehen. Von der 5. Methode wird gewarnt ; besonders DE LORIMIER 1971 der einerseits auf tödliche Verläufe von Strahlennephritis verweist und andererseits autopsisch vitales Tumorgewebe in lediglich bestrahlte Nieren fand warnt ausdrücklich von dieser Methode (44,172) . Die Transplantation ist eine hoffnungslose Aktion, wenn alles andere nicht geht.

Die Ergebnisse hierbei sind sehr schlecht, da die Abstoßungsreaktionen durch die tumorbedingte immunologische Veränderungen des Organismus sehr stark sind. Versucht man hier, mit Immunsuppressiva die Abstoßung zu mildern, so entstehen schwere Komplikationen wie akute Pankreatitis, Candida Peritonitis u.a.m., woran die Patienten dann zugrunde gehen (134).

Tab. 4-18 Bilaterale Wilms-Tumoren

Autor	Publ. Jahr	Periode	Anzahl aller Wilms-Tumore	Bilaterale Wilms-Tumore	Rate %
Ragab , 145	1972	1952-1972	43	5	11.6
Jereb , 86	1973	1927-1969	335	19	5.7
Cassady , 24	1973	1960-1970	156	8	5.1
Aron , 6	1974	1950-1970	81	8	9.9
Benjamin , 12	1974	bis 1968	32	1	3.1
Bond , 17	1975	1960-1972	81	4	4.9
Jenkin , 80	1975	1966-1971	61	3	4.9
Jenkin , 81	1976	1963-1974	110	5	4.5
Cassady , 25	1975	1970-1972	17	1	5.8
Lemerle , 111	1976	1971-1974	398	13	3.2
Howanietz , 75	1977	1957-1977	43	3	7.0
Pellerin , 136	1976	1951-1974	286	12	4.2
Unsere Ergebnisse		1969-1977	30	1	3.3
Gesamt			1673	83	5.0

5. ERGEBNISSE

5.1 Die Prognose beim Wilms-Tumor

Der Wilms-Tumor hat nach der Hodgkin-Erkrankung das größte Heilungspotential von allen soliden Malignomen des Kindesalters. Seine Behandlung bietet ein excellentes Beispiel für die Bedeutung der Kombinationstherapie.

Mit einer Dauerheilung kann man beim Wilms-Tumor nach 2-jähriger p.op. Tumorfreiheit rechnen, da über 90 % der Rezidive und Metastasen innerhalb von 24 Monaten nach der Nephrektomie auftreten (103). Aus diesem Grunde wird die 2-Jahres Überlebensrate als Kriterium für die Dauerheilung genommen. Einige Autoren verwenden darüberhinaus die 3-Jahres Überlebensrate und gelegentlich auch die 5-Jahres Überlebensrate zur Kontrolle ihrer Ergebnisse. Wird im folgenden von Überlebensrate gesprochen, so ist die 2-Jahres Überlebensrate gemeint.

Die Collin'sche Regel, wonach sich die Risikoperiode aus Lebensalter bei Diagnose + 9 Monate errechnen läßt, gilt inzwischen als umstritten.

5.2 Prognostische Faktoren

Eine große Rolle für die Verbesserung der Prognose beim Wilms-Tumor spielen zweifellos die Verbesserung der drei Behandlungsmodalitäten, wie sie bereits erläutert wurden, und zwar kombiniert angewendet, sowie Verbesserungen in der Narkosetechnik und der primär p.op. Versorgung. Die Ergebnisse der letzten Jahrzehnte werden in Abb. 5-1 mit den anderen häufigsten soliden Malignomen des Kindesalters in Kurvenform vergleichend dargestellt, (JOHNSON F.L. 1971). Die laufende Verbesserung der Prognose beim Wilms-Tumor mit der ständig verbesserten Behandlungsmethode ist auch aus Tab. 5-1 zu ersehen.

Der Übersicht wegen wird ferner die statistische Überlebensrate aus Publikationen von 1970-1977 in Tab. 5-2 wiedergegeben, diese enthalten allerdings nur Behandlungsergebnisse bis 1975.

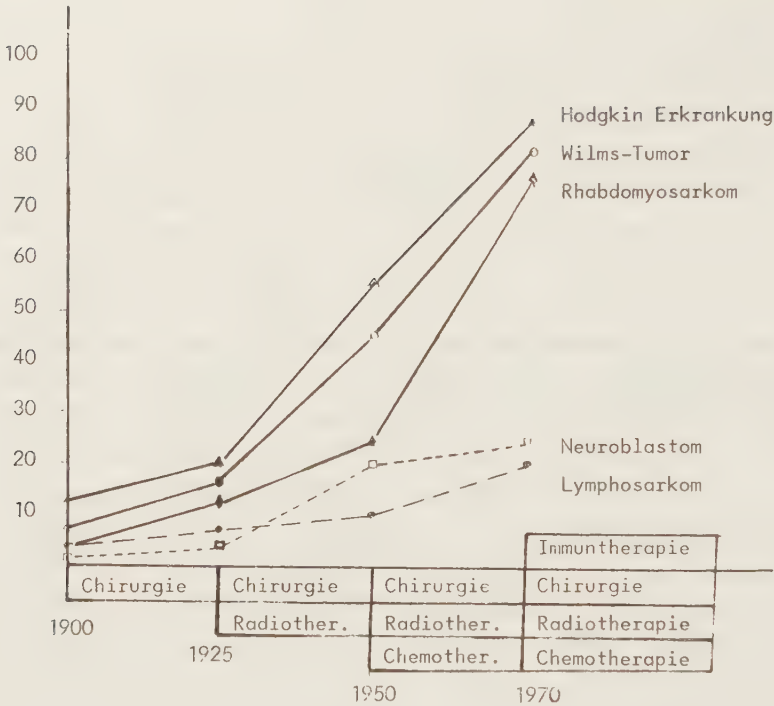


Abb. 5-1 Überlebensrate bei Kindern mit den häufigsten soliden Malignomen, nach JOHNSON F.L. 1971 (21)

In den letzten 10 Jahren wurden jedoch neuere Erkenntnisse in der Behandlung des Wilms-Tumors gewonnen und die Prognose konnte noch weiter verbessert werden.

Die Anwendung von AMD und VCR, insbesondere aber der Kombination der beiden Cytostatika hat hervorragende Ergebnisse gebracht. Hierbei werden die Mikrometastasen ausgelöscht, so daß die Rezidivrate erheblich zurückgegangen ist. Es sind hierbei 5-Jahres Überlebensraten von ca. 80 % erzielt worden. Der Potenzierungseffekt von AMD auf die Bestrahlung wurde international bestätigt. Insbesondere wurde dieser Effekt bei der Bestrahlung von Lungenmetastasen demonstriert. Man erhält heute hierbei Heilungsraten von über 50 % gegenüber 10-15 % von früher.

TAB. 5-1 VERBESSERUNG DER PROGNOSE BEIM WILMS-TUMOR VON 1914 - 1970

AUTOR	PUBL.-JAHR	ZEITRAUM	ANZAHL DER WILMS-TUMORE	2-JAHRES ÜBERLEBENSRATE IN %	3-JAHRES- ÜBERLEBENSRATE IN %
BRITELL , 19	1972	1954-1963	25	10	10
		1963-1970	25	40	35
SUTOW , 163	1973	1914-1930	27	15	--
		1931-1939	31	32	--
		1940-1947	38	47	--
		1957-1964	53	89	--
JEREB , 86	1973	1927-1949	41	7	--
		1950-1959	124	29	--
		1960-1967	170	35	--
JENKIN , 80	1975	1960-1965	52	67	57
		1966-1970	31	87	87

TAB. 5-2 ÜBERLEBENSRATE BEIM WILMS-TUMOR AUS PUBLIKATIONEN VON 1970 - 1977

AUTOR	PUBL. JAHR	ZEITRAUM	ANZAHL DER WILMS-TUMORE	2-JAHRES- ÜBERLEBENSRATE	3-JAHRES- ÜBERLEBENSRATE IN %
SCHNEIDER	152	1970	37	58	--
LEDLIE ,	108	1970	335	32	--
FLEMING ,	56	1970	32	56	--
CURRIE ,	34	1972	21	47	--
PEREZ ,	138	1973	49	47	--
MARGOLIS ,	119	1973	43	65	--
NEIDHARDT ,	131	1973	56	60	60
DEVENS ,	46	1973	47	47	45
ARON ,	6	1974	81	66	63
WOLF ,	177	1974	53	75	--
BOND ,	12	1975	78	55	--
GUT JAHR ,	65	1975	24	83	--
CASSADY ,	26	1976	32	84	84
JENKIN ,	81	1976	61	79	--
JENKIN ,	81	1976	41	89	--
GUT JAHR ,	66	1977	24	81	73

Aber auch andere Faktoren haben beim Wilms-Tumor prognostische Bedeutung. Die nach neuesten Erkenntnissen prognostisch wichtigsten Faktoren werden im folgenden erläutert, wobei Ergebnisse aus der Weltliteratur die in den speziellen Kapiteln gebrachten Ergebnisse ergänzen sollen.

5.2.1 Zur Behandlung

The NATIONAL WILMS' TUMOR STUDY (NWTs) führte von 1969-1973 eine randomisierte Studie nach Schema 5-1 durch. Die Ergebnisse dieser Studie werden in Tab. 5-4 wiedergegeben.

Schema 5-1 : Randomisierte Studie von NWTs, 1969-1973 (D'ANGIO 1976)

Stadium I	Regimen A : OP + RT + AMD
	Regimen B : OP + AMD keine RT
Stadium II+III	Regimen A : OP + RT + AMD
	Regimen B : OP + RT + VCR
	Regimen C : OP + RT + AMD + VCR
Stadium IV	Regimen A : OP + RT + AMD + VCR
	Regimen B : präop. VCR + OP + RT + AMD + VCR

Dazu noch folgende Bemerkungen:

A : Radiotherapie bei Patienten des Stadiums I: Bei den jüngeren Kindern (unter 2 Jahren) registrierte man unabhängig von der angewandten Behandlung eine sehr gute rezidivfreie Überlebensrate. Sie betrug 89 % gegenüber 67 % bei den älteren Kindern (über 2 Jahre), was einen statistisch signifikanten Unterschied zwischen den 2 Altersgruppen ausmacht, ($p = 0.002$). Bei den älteren Kindern betrug die 2-Jahres Überlebensrate 77 % bei den bestrahlten bzw. 58 % bei den nicht bestrahlten, der Unterschied ist gerade noch signifikant, ($p = 0.04$), Abb. 5-2.

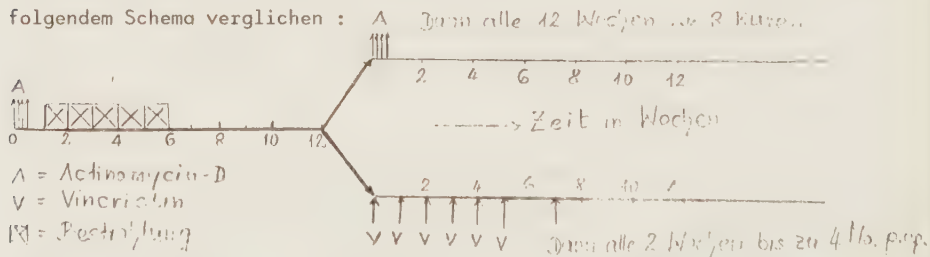
TAB. 5-3 STATISTISCHE ERGEBNISSE EINER RANDOMISIERTEN STUDIE VON N.W.T.S.
BEI 346 WILMS-TUMOR PATIENTEN , 1969-1973 (D'ANGIO ET AL 1976)

STADIUM	UNTERGRUPPE	ANZAHL	2-JAHRES ÜBERLEBENSRA- TE ERKRANKUNGSFREI	SA IN % STATISTISCH
I	UNTER 2 JAHRE ALT 2 JA-RE UND ÄLTER	74 80	89 ± 4 67 ± 6	-- --
I	A : MIT RADIOETHER . UNTER 2J. B : OHNE RADIOETHER.	38 36	90 ± 6 88 ± 6	97 ± 3 94 ± 4
I	A : MIT RADIOETHER. 2J. Ü.ÄLTER B : OHNE RADIOETHER.	39 41	77 ± 7 58 ± 8	97 ± 3 91 ± 5
I	A : MIT RADIOETHER. B : OHNE RADIOETHER.	77 77	83 ± 5 71 ± 5	97 ± 9 92 ± 3
I + III	A : MIT AMD B : MIT VCR C : AMD + VCR	63 44 59	57 ± 7 55 ± 8 81 ± 6	67 ± 7 72 ± 7 86 ± 5
IV	A : SOFORTIGE OPER. B : VCR PRÄOPERATIV	13 13	-- --	83 ± 11 29 ± 13

C. Die Gruppe mit der präop. Vincristin-Behandlung hat schlechtere Ergebnisse gebracht, als die Gruppe mit der sofortigen Operation. Das mag zwar ,wegen der kleinen Anzahl der Patienten (13), nicht sehr viel bedeuten, es scheint jedoch so zu sein, daß die sofortige Operation für die Patienten am günstigsten ist.

D. Die Behandlung wird i.a. "gut vertragen", hat aber unangenehme Nebenwirkungen wie Knochenmarkdepressionen, Leukopenien, Thrombocytopenien, Lebertoxizität, Nephritiden etc. Die schwersten Komplikationen jedoch entstehen bei der Behandlung von Lungenmetastasen mit Ganzlungenbe- und gleichzeitiger Chemotherapie. Diese Behandlung hat sich als extrem toxisch erwiesen und kann zu schweren diffusen Pneumonien führen, die nicht selten letal enden. Die dringende Notwendigkeit, die Spätmetastasierung aus den Stadien I, II und III so klein wie möglich zu halten wird hiermit klar. (82)

Von 1970 bis 1974 führte THE MEDICAL RESEARCH COUNCIL (M.R.C.) in Großbritannien auch eine randomisierte Studie durch, allerdings nur mit Patienten der Stadien I, II und III. Bei Standardbestrahlung wurde hier die adjuvante Chemotherapie mit Actinomycin-D bzw. mit Vincristin allein, nach folgendem Schema verglichen :



Bei den 108 randomisierten Patienten mit einer Beobachtungszeit von 21-70 Monate ergab sich eine durchschnittliche Überlebensrate von 78 % für das Stadium I und 70 % für II und III. Die Erkrankungsfreie bzw. die statistische Überlebensrate für alle 3 Stadien zusammen betrug 87 % bzw. 93 % bei alleiniger Vincristin Applikation und 62 % bzw. 80 % bei alleiniger Actinomycin D Applikation. Vergleicht man diese Ergebnisse mit denen von N.W.T.S. bzw. von ENKIN 1976, so stellt man fest, daß die optimale Regimen für die zwei Cytostatika allein oder in Kombination noch gefunden werden müssen.

Zur präoperativen Bestrahlung : Die meisten Wilms-Tumore lassen sich ohne vorherige Behandlung resektieren. In den U.S.A. wie auch in Canada gilt die sofortige Operation zur Routine Praktik. Von einer überaus großen, damit zusammenhängenden Tumormortalitätsrate wird nicht berichtet und die Endergebnisse sind so gut und ermutigend, daß es keine Veranlassung gibt, auf die präoperative Bestrahlung zurückzukommen, (81,82).

Dagegen findet die Vorbestrahlung in Europa vermehrt Anwendung. Eine Untersuchung von S.I.O.P. (LEMERLE et al 1976) hat jedoch für die Überlebensrate keine signifikante Unterschiede zwischen der Gruppe mit und der Gruppe ohne Vorbehandlung, Tab.5-4. Aus diesem Grunde wird man in Zukunft auch hier sehr kritisch bei der Anwendung der Vorbestrahlung sein, nicht zuletzt wegen der vielen Nachteile dieser Methode und der hohen Rate an präoperativen Fehldiagnosen, (81,82,46,111)

Tab.5-4 Vergleich der Ergebnisse mit und ohne Vorbestrahlung bei Wilms-Tumor Patienten der Stadien I,II und III.

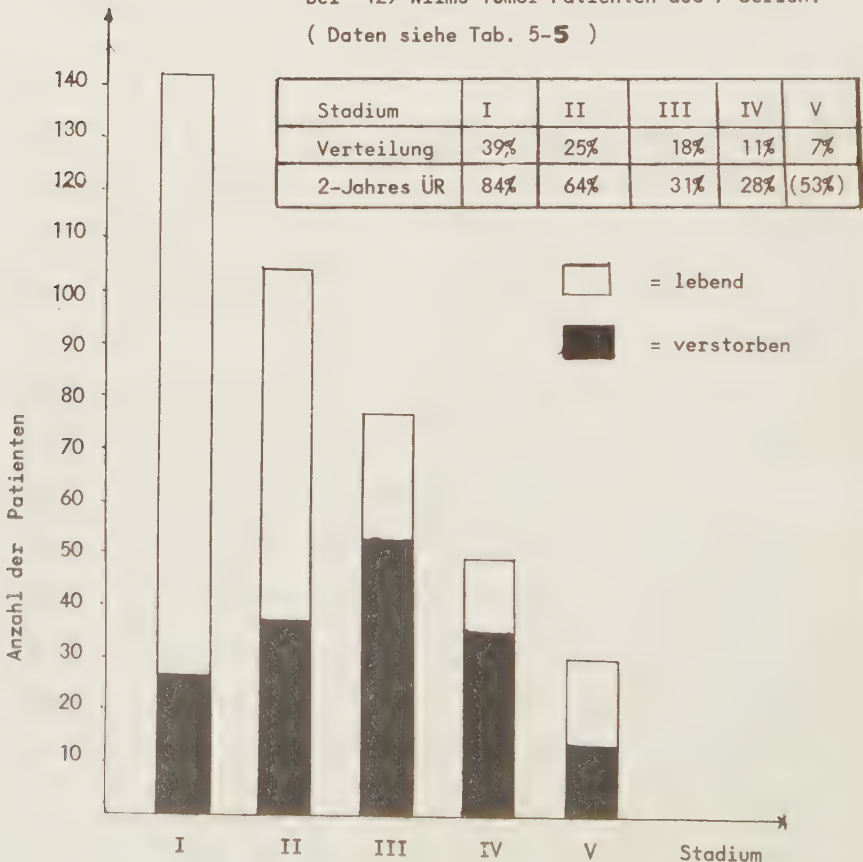
Institution	S.I.O.P.	S.I.O.P	N.W.T.S.
Autor	LEMERLE 1976	LEMERLE 1976	D'ANGIO 1976
Anzahl der Patienten	73	64	320
Behandlung	Vorbestrahlung Operation Nachbestrahlung Chemotherapie	----- Operation Nachbestrahlung Chemotherapie	----- Operation Nachbestrahlung Chemotherapie
2 Jahres UR rezidivfrei	52 %	44 %	69 %
2 Jahres UR statistisch	83 %	71 %	83 %
Fehldiagnosen	10 %	10 %	5 %

5.2.2 Stadieneinteilung

Die Stadieneinteilung nach NWTS zeigt eine wichtige Korrelation zur Überlebensrate und ist für die p.op. Behandlung von großer Bedeutung. In Tab.5-5 mit zugehöriger Abb.5-4 wird die Überlebensrate im Vergleich zum Stadium dargestellt.

Verglichen mit früheren retrospektiven Studien stellt man hier, ähnlich wie bei der Altersverteilung, eine Linksverschiebung der Stadieneinteilung zugunsten der Kinder mit den Stadien I und II fest.

Abb. 5-4 Stadieneinteilung und die 2-Jahres Überlebensrate bei 429 Wilms-Tumor Patienten aus 7 Serien.
(Daten siehe Tab. 5-5)



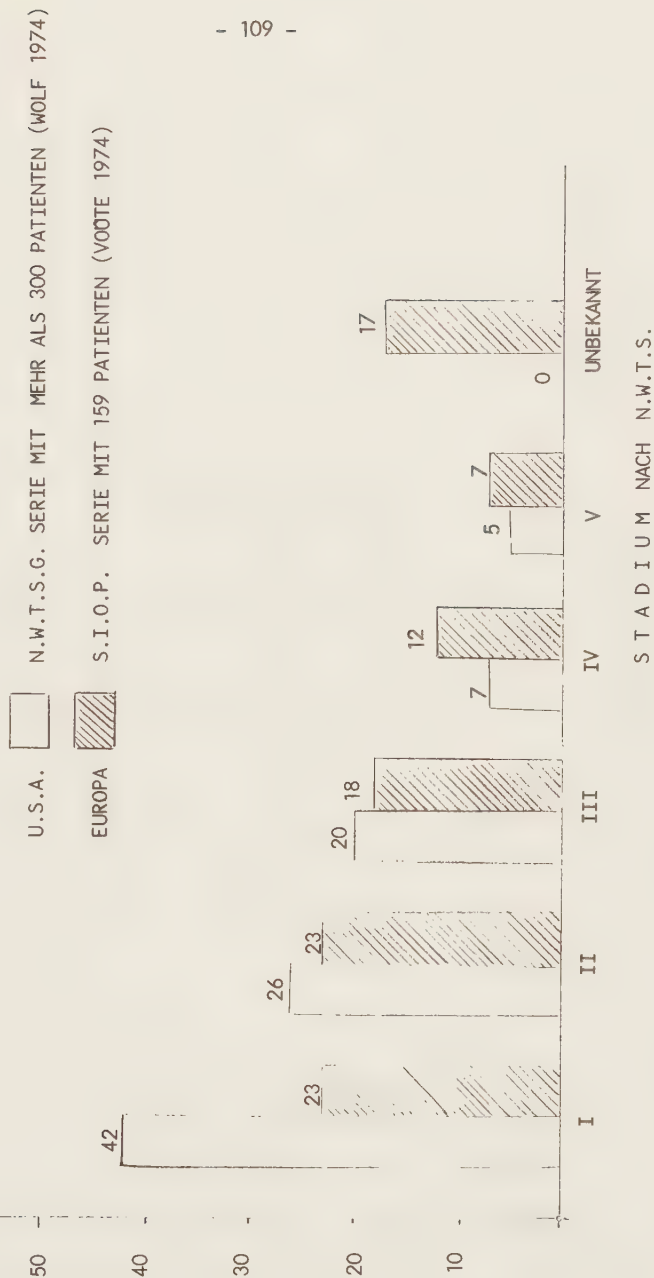
TAB. 5-5 DIE 2-JAHRES ÜBERLEBENSRATE VERGlichen MIT DEM STADIUM BEI KOMBINATION DER DREI BEHANDLUNGSMODALITÄTEN : OPERATION + RADIOTHERAPIE + CHEMOTHERAPIE

AUTOR	PUBL. JAHR	ZEITRAUM	THERAPIE	2-JAHRES ÜBERLEBENSRATE N. STADIUM				GESAMT
				I	II	III	IV	
CURRIE , 34	1973	1956-1969	OP+RAD+AMD	6/10	2/4	1/4	--	10/21
				60.0 %	50.0 %	25.0 %	--	47.6 %
FLEMING , 56	1970	1962-1969	OP+RAD+AMD	11/11	3/7	4/12	0/2	18/32
				100.0 %	42.8 %	33.3 %	0.0 %	56.25 %
MARGOLIS , 119	1973	1962-1970	OP+RAD+AMD + VCR	4/4	8/8	2/2	1/4	18/22
				100.0 %	100.0 %	100.0 %	25.0 %	81.8 %
PEREZ , 138	1973	1962-1969	OP+RAD+AMD + VCR	7/7	5/6	0/1	3/7	18/24
				100.0 %	83.0 %	100.0 %	42.85% 100.0 %	75.0 %
ARON , 6	1974	1950-1970	OP+RAD+AMD + VCR	15/16	11/14	1/5	3/6	33/47
				93.75 %	78.5 %	20.0 %	50.0 %	70.20 %
NEIDHARDT , 132	1974	BIS 1972	OP+RAD+AMD	69/86	34/53	15/41	2/15	124/205
				80.0 %	65.0 %	35.0 %	15.0 %	60.5 %
BOND , 17	1975	1960-1972	OP+RAD+AMD	30/34	5/13	1/12	5/15	43/78
				88.0 %	36.0 %	8.0 %	33.3 %	55.0 %
GESAMT				142/168	68/105	24/77	14/49	264/429
				84.0 %	64.0 %	31.0 %	28.0 %	52.21 %

TAB. 5-6 DIE 2-JAHRES ÜBERLEBENSRATE VERGlichen MIT DEM STADIUM BEI KOMBINATION VON NUR ZWEI BEHANDLUNGSMODALITÄTEN : OPERATION + RADIOTHERAPIE

AUTOR	PUBL. JAHR	ZEITRAUM	THERAPIE	2-JAHRES ÜBERLEBENSRATE N. STADIUM					GESAMT
				I	II	III	IV	V	
MARGOLIS, 119	1973	1945-1961	OP + RAD	8/12	2/3	0/2	0/1	0/3	10/21
				66.6 %	66.6 %	0.0 %	0.0 %	0.0 %	47.6 %
PEREZ , 138	1973	1959-1961	OP + RAD	5/8	0/3	0/8	0/3	0/3	5/25
				62.5 %	0.0 %	0.0 %	0.0 %	0.0 %	20.0 %
MATER , 118	1967	1949-1959	OP + RAD	3/3	8/8		2/13		13/24
				100.0 %	100.0 %		15.38 %		54.16 %
ARON , 6	1974	1956-1970	OP.+ RAD	12/17	1/4	2/8	--	0/2	15/30
				70.0 %	25.0 %	25.0 %	--	0.0 %	50.0 %

ABB. 5-6a: STADIUM BEI DIAGNOSESTELLUNG IN EUROPA UND U.S.A.
NACH JEREB ET AL 1973 (86) (ALLE ANGABEN IN %)



TAB. 5-7 : DIE 2- JAHRES ÜBERLEBENSRATE VERGlichen MIT DEM ALTER UND DEM STADIUM

AUTOR	ZEITRAUM	STADIUM NACH N.W.T.S.				V	GESAMT
		I	II	III	IV		
ALTER  2 JAHRE							
1. MARGOLIS, 1973 (119)	1962-1970	11/12	7/7	2/3	--	2/8	22/30= 73 %
2. PEREZ, , 1973 (138)	1962-1969	10/10	0/3	0/1	0/2	2/3	12/19= 63.15 %
3. CURRIE, 1973 (34)	1956-1969	2/ 5	2/3	--	--	1/2	5/10= 50 %
4. ARON, 1974 (6)	1950-1970	13/13	4/5	2/3	--	1/2	20/23= 87 %
1950-1970							
		36/40	13/18	4/8	0/2	6/15	59/83= 71 %
		90 %	72 %	50 %	0 %	40 %	
ALTER  2 JAHRE							
1. MARGOLIS, 1973 (119)		3/8	3/4	6/10	1/6	1/3	14/31= 45 %
2. PEREZ, 1973 (138)		2/5	5/6	0/8	3/8	1/3	11/30= 36.6 %
3. CURRIE, 1973 (34)		4/5	0/1	1/4	--	0/1	5/11= 45.5 %
4. ARON, 1974 (6)		14/20	8/14	1/10	3/8	2/6	28/58= 48.27 %
23/38							
		60.5 %	16/25	8/32	7/22	4/13	58/130= 44.6 %
			64 %	25 %	32 %	30 %	
=====							
T O T A L		59/78	29/43	12/40	7/24	10/28	
		75 %	67 %	30 %	29 %	(35.7 %)	

5.2.3 Das Alter und die Prognose

Die meisten Statistiken zeigen eine deutliche Korrelation zwischen Alter bei Diagnosestellung und Heilungsrate, Tab. 5-7, bzw. Abb. 5-6, wenn auch einige Autoren keinen großen Unterschied zwischen den zwei Altersgruppen fanden, (138, 103, 56, 34, 24).

So haben jüngere Patienten (unter 2 Jahren) eine bessere Prognose als ältere, wobei der Unterschied am deutlichsten signifikant bei Patienten des Stadiums I ist, siehe auch Tab. 5-3 bzw. Abb 5-2 aus der N.W.T.S.-Studie.

Die bessere Prognose für die jüngeren Patienten könnte zum Teil dadurch erklärt werden, daß bei den jüngeren Patienten einige mesoblastische Nephrome als Wilms-Tumoren registriert wurden. Der Hauptgrund jedoch für die bessere Prognose bei den jüngeren Patienten ist wohl die bessere Gewebsdifferenzierung. Einen guten Beweis dafür liefern uns die Ergebnisse beim kongenitalen Wilms-Tumor. Hierbei findet man eine sehr gute Gewebsdifferenzierung und ein fast benignes Verhalten. Mit einer Überlebensrate von mehr als 95 % hat er, auch ohne Bestrahlung, eine sehr gute Prognose (179, 109). Bei Frühgeborenen sollte man aus diesem Grunde mit der Operation einige Tage warten, bis sie zu Kräften gekommen sind und in der Lage sind, die Operations- und Narkosetraumen zu überstehen (140).

ABB. 5-6 DIE 2-JAHRES ÜBERLEBENSRATE, VERGlichen MIT DEM ALTER BEI DIAGNOSE
ERGEBNISSE 10 VERSCHIEDENER AUTOREN

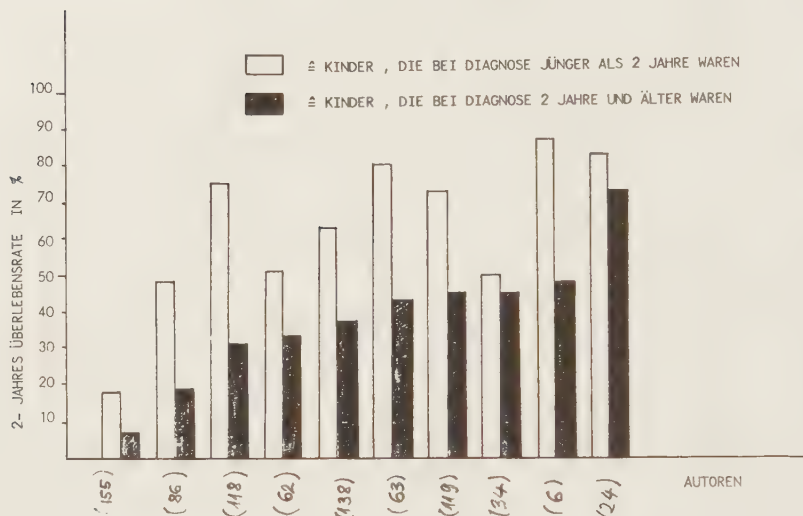
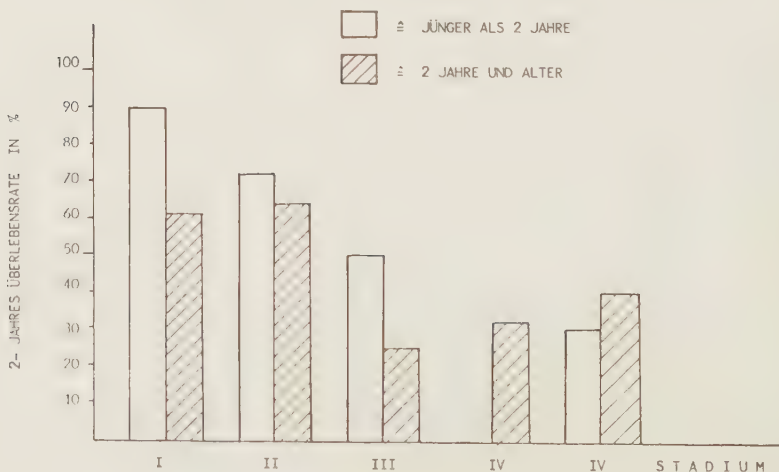


ABB. 5-7 DIE 2-JAHRES ÜBERLEBENSRATE VERGlichen MIT ALTER UND STADIUM



TAB. 5-8 DIE 2-JAHRES ÜBERLEBENSRATE VERGlichen MIT DEM ALTER BEI DIAGNOSESTELLUNG

AUTOR	ZEITRAUM	DIE 2-JAHRES ÜBERLEBENSRATE		BEI KINDERN	
		UNTER 2 JAHREN	2 JA HRE UND ÄLTER	2 JA HRE UND ÄLTER	
GROSS 1953 (63)	1940-1947	--	80 %	--	43 %
SCOTT 1956 (155)	BIS 1954	3/17	18 %	3/46	7 %
SUKAROHANA 1966 (162)	1949-1962	18/35	51 %	9/27	33 %
MAIER 1967 (118)	1949-1965	9/12	75 %	9/29	31 %
MARGOLIS 1973 (119)	1945-1970	22/30	73 %	14/33	45 %
PEREZ 1973 (138)	1950-1969	12/19	63 %	11/30	37 %
CURRIE 1973 (34)	1956-1969	5/10	50 %	5/11	45 %
CASSADY 1973 (24)	1960-1970	15/18	83 %	53/73	73 %
JEREB 1973 (86)	1927-1967	59/122	48 %	40/213	19 %
ARON 1974 (6)	1950-1970	20/23	87 %	28/58	48 %
LEMERLE 1976 (110)	1952-1967	--	63 %	--	37 %

5.2.4 Histologische Klassifizierung

Eine Signifikanz in der Beziehung zwischen histopathologischen Befunden und Prognose wurde bis vor einigen Jahren gar nicht erkannt oder von vornherein abgelehnt (56,119)

Neuerdings jedoch machen einzelne Autoren den Versuch, aus den histopathologischen Befunden eine histologische Klassifizierung zu betreiben und daraus prognostische Indikatoren abzuleiten, die für die therapeutischen Konsequenzen von großer Bedeutung sein können.

BODIAN und RIGBY 1964 (15) machten den Anfang, indem sie eine histologische Klassifizierung aufgrund von Gewebszusammensetzung und Gewebsdifferenzierung bzw. Reifung vorschlugen. Danach unterteilten sie ihre Wilms-Tumor-Fälle in 7 verschiedene Typen und werteten sie aus. STOWENS 1966 führte eine ähnliche Klassifizierung nach dem Differenzierungsgrad in 6 histologische Typen (161).

Sowohl STOWENS als auch RIGBY kamen nach Auswertung ihrer Ergebnisse zu zwei wichtigen Erkenntnissen: erstens größere Frequenz der gut differenzierten Tumoren in den ersten 3 Lebensjahren und zweitens eine höhere Überlebensrate bei den jüngeren Patienten mit den gut differenzierten Tumoren. Diesem Beispiel folgend fanden auch weitere Autoren (32,87, 138), daß gut differenzierte Tumoren eine bessere Prognose haben, als solche mit weniger guten Differenzierungen.

JEREB und SANDSTEDT 1973 (87) analysierten 112 Wilms-Tumor-Patienten mit Hilfe einer statistischen Multivarianzanalyse im Hinblick auf Faktoren, die auf die Prognose Einfluß nehmen könnten, wie Alter des Patienten, klinisches Stadium der Erkrankung, Tumorgroße und histologischer Typ. Histologisch wurden die Tumoren entsprechend ihrem Differenzierungsgrad und zellulärer Atypie in 3 verschiedene Typen eingeteilt.

Bei dieser Analyse zeigte sich wiederum, daß der histologische Typ den wichtigsten Einflußfaktor auf die Überlebensrate und den zweitwichtigsten auf die Heilungsrate darstellt.

Weitere Autoren wie LEMERLE et al 1976 (110) und PEREZ et al 1973 (138) entwickelten Schemata zur histologischen Klassifikation der Nephroblastome und damit zur Bestimmung des Malignitätsgrades, Tab. 5-9

Tab. 5-9 Malignitätsgradbestimmung bei Nephroblastomen

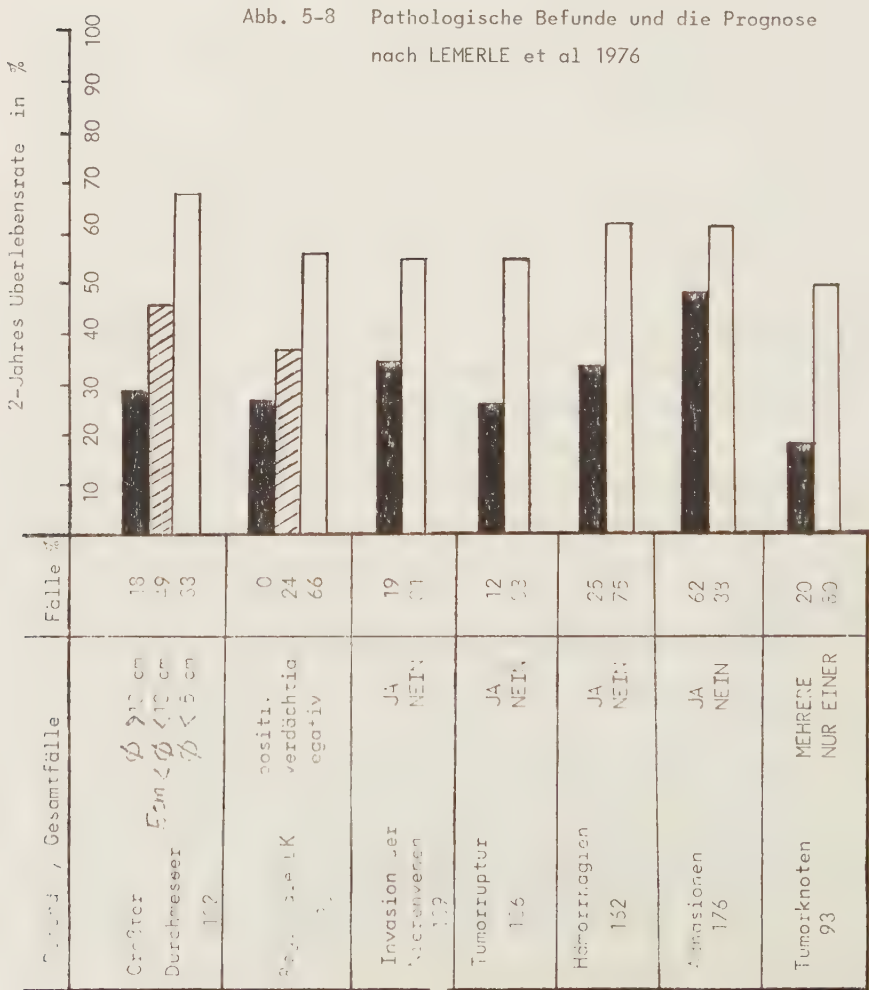
<u>Jereb und Sandstedt 1973</u>	n	3-J-Heilungsrate
1 hoch differenziert (nur wenig zellreich, hauptsächlich mit Bindegewebe mit nur leicht polymorphen Spindelzellen und epithelialer Komponente mit glomeruloiden Strukturen und wechselnd ausgereiften Tubuli)	16(14%)	75%
2 mäßig differenziert (keine glomerulären Strukturen, mäßig oder beträchtlich zellreich, nicht Kriterien von III)	65(58%)	25%
3 schlecht differenziert (sehr zellreich, hauptsächlich blastem- oder sarkomähnlich, auch alle Tumoren mit ausgeprägter Zellatypie)	31(28%)	19%

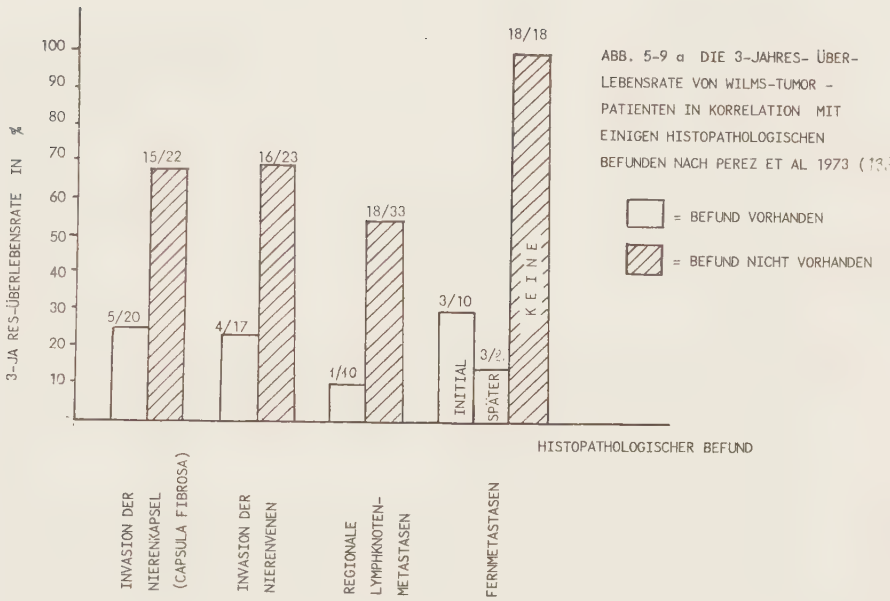
<u>Lemerle et al 1976</u>	n	5-J Überlebensrate (kurative Fälle)
1 Tumoren mit glomerulärer, tubulärer und mikrozystischer Differenzierung *)	20(10%)	90%
2 Tumoren mit einer oder zwei (nicht allen 3) epithelialen Differenzierungen	112(57%)	62%
3 Tumoren ohne epitheliale Differenzierung	63(32%)	30%

<u>Perez et al 1973</u>	n	3-J-Heilungsrate
1 überwiegend (50% od. mehr) differenziertes Gewebe mit glomeruloiden und tubulären Strukturen	10(21%)	60%
2 weniger als 50 % differenziertes Gewebe	9(19%)	67%
3 meist anaplastisches oder sarkomatöses Gewebe	24(51%)	28%
4 atypische Strukturen (vorw. leiomyomatöses, myxomatöses oder hämangiomatöses Gewebe)	4(9%)	100%

*) mikrozystische Differenzierung: größere Hohlräume, von niedrigem Epithel ausgekleidet; Quantität der Differenzierungen ohne Einfluß!

Darüberhinaus haben auch verschiedene andere histopathologische Befunde eine gewisse prognostische Bedeutung. In Abb.5-8 werden die Ergebnisse von LEMERLE et al 1976 (110) wiedergegeben. Insbesondere möchte ich hier auf die Bedeutung der Invasion von Nierenvenen, dem Befall von Lymphknoten und der Spätmetastasierung auf die Prognose hinweisen, siehe auch Ergebnisse von PEREZ et al 1973 (138), Abb. 5-9a sowie Ergebnisse von CASSADY et al 1973 (24), Tab. 5-10 / 5-11.





TAB. 5-10 LYMPHKNOTENBETEILIGUNG UND DIE ÜBERLEBENSRATE
BEI INITIAL METASTASENFREIEN PATIENTEN (27)

T	N	M	ANZAHL	2-JAHRES ÜBERLEBENSRATE in %
T1	N0	M0	21	90 %
T1	N1	M0	3	67 %
T2	N0	M0	91	66 %
T2	N1	M0	9	56 %
T3	N0	M0	42	33 %
T3	N1	M0	6	0 %
T?	N0	M0	6	33 %
T?	N?	M0	3	33 %

TAB. 5-11 VERGLEICH ZWISCHEN STADIUM
UND TNM- KLASSEFIKATION

	N0	N1	M1	M2
T1	I	II	IV	V
T2	II	II	IV	V
T3	III	III	IV	V

5.3 Ergebnisse der Metastasenbehandlung

Die Überlebenschancen bei Patienten, die Metastasen entwickelt haben, besserten sich seit der Anwendung der aggressiven Kombinationstherapie und man erreicht heute 2-Jahres Heilungsraten von über 50 %, gegenüber 0 % bis 15 % von früher.

Die Ergebnisse lassen jedoch zu wünschen übrig, sowohl bei der Initialmetastasierung, als auch bei der Spätmetastasierung. In Tab. 5-12 werden die Ergebnisse der Metastasenbehandlung aus neueren Publikationen aufgeführt.

Die größte Erfahrung hat man heute aufgrund der Häufigkeit, mit der die Behandlung der Lungenmetastasen gemacht wird und hier sind auch die besseren Ergebnisse zu erwarten, im Gegensatz zu den Metastasen in anderen Organen, die fast immer zum letalen Ende führen. Wie man aus Tab. 5-13 (CASSADY et al 1974) sehen kann, konnten von 42 Patienten mit Lungenmetastasen 20 geheilt werden ($\hat{=}$ 48 %), während von den 25 Patienten mit sonstigen Metastasen nur 2 gerettet werden konnten.

Übereinstimmend berichten viele Autoren (MARGOLIS, VIETTI, SULLIVAN, JENKIN u.a.), daß mit einer effektiven Chemotherapie die Spätmetastasierung, insbesondere bei Kindern der Stadien I und II, auf ein Minimum reduziert werden kann.

Tab. 5-13 Lokalisation der Metastasen bei 67 initial metastasenfremen Patienten (Aus 156 Wilms-Tumor Patienten , CASSADY et al 1974)

Lokalisation	Anzahl der Patienten	geheilt
Lunge einschl. Mediastinum und Hilus	42	20
Lunge und Knochen	2	0
Lunge und Lokalrezidiv	5	0
Lunge, Leber und Lokalrezidiv	1	0
Lunge, Leber und Knochen	1	0
Knochen	3	1
Lokalrezidiv	2	1
Lokalrezidiv und Leber	2	0
T o t a l	67	22

Tab. 5-12 Ergebnisse der Metastasenbehandlung (2-Jahres ÜR)

Autor	Jahr	n	Metastasen	Behandlung	Geheilt
Ledlie [*] et al (106)	1970	335	206	Unbehandelt	0/83 0 %
				nur Radioth.	3/26 12 %
				OP +Radioth.	3/9 33 %
				nur Chemoth.	0/30 0 %
				Radio.+Chemo.	6/35' 17 %
			OP+	Radio.+Chemo.	8/23 35 %
Vietti (167)	1970	eigene	22	VCR + Radio.	10/22 45 %
		Lit.	50	nur Radioth.	7/50 14 %
		Lit.	133	AMD+Radioth.	50/133 38 %
D'Angio (40)	1972	68	31	OP+Radio.+Chemo.	18/31 58 %
				Radio.+Chemo.	13/55 24 %
Cassady (24)	1973	156	67	Radio.+Chemo.	22/67 33 %
Jereb (2)	1974	36	15	(OP)+Radio.+Chemo.	6/15 40 %
Aron (2)	1974	81	37	OP+Radio.+Chemo.	5/18 28 %
Wara (107)	1974	Lit.	237	Radio.+Chemoth.	103/237 45 %
Jenkin (80)	1975	113	38	Radioth.+AMD	7/21 33 %
				Radio.+AMD+VCR	12/17 71 %

* hier wurde die 3-Jahres Überlebensrate angegeben

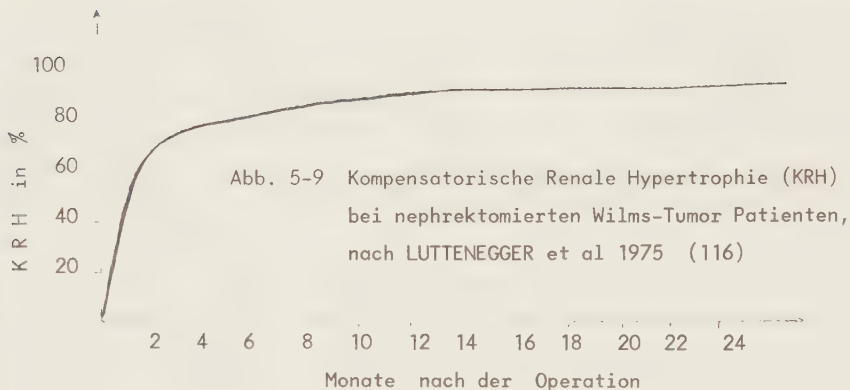
Die prognostische Bedeutung der Invasion von Nierenkapsel und/oder Nierengefäße wurde auch von KUMAR et al 1975 (99) bei 52 Wilms-Tumor-Patienten untersucht; die Ergebnisse dieser Studie werden in Tab. 5-14 aufgeführt.

Tab. 5-14 : Invasion der Nierenkapsel und Nierengefäße beim Wilms-Tumor (KUMAR et al 1975, 1963-1973)

Gruppe	Anzahl d. Patienten	Anzahl d. <u>postop. Behandlung</u>		Lok. Rezidiv	Metas-tasen	ÜR
		Radioth.	Chemoth.			
		(rad.)				
Nur Kapsel	17	1375-3600	AMD+VCR+END	6	4	9/17
Nur Gefäße	9	1055-3600	AMD+VCR	0	6	3/ 9
Beides	17	1800-3486	AMD+VCR	3	7	12/17
Keine	9	1000-3900	AMD+VCR	0	1	9/ 9
Total	52			9	18	33/52

5.4 Die verbleibende Niere

Bei allen nephrektomierten Kindern findet man unabhängig von der p.op. Behandlung eine kompensatorische renale Hypertrophie (KRH). Bei einer Untersuchung von LUTTENEGGER et al 1975 (116) hat man durch Vergleich von präop. und p.op. AUR eine signifikante Vergrößerung der verbleibenden Niere festgestellt. Die Autoren fanden ferner, daß diese Vergrößerung vom Alter des Patienten abhängt und 1 Jahr nach der Operation aufhört, Abb. 5-9.



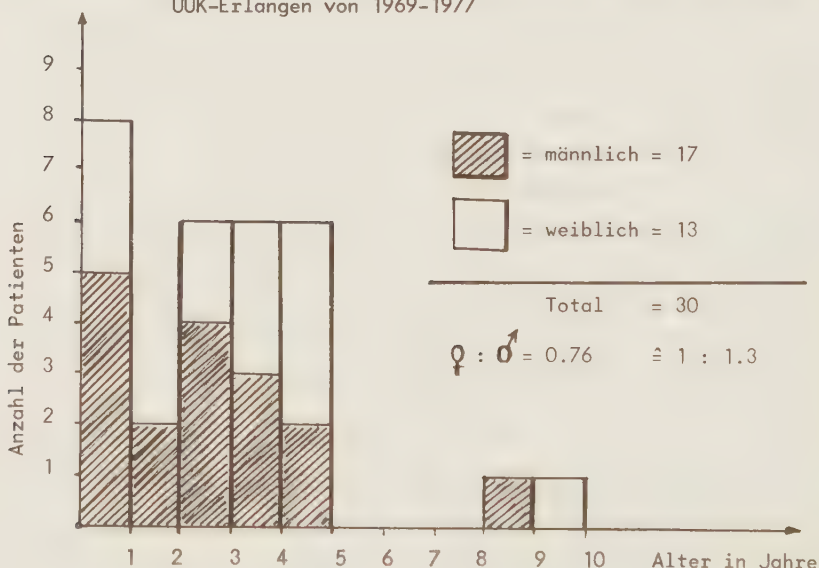
Trotz dieser Vergrößerung und trotz Bestrahlung wurden keine klinisch manifesten renale Dysfunktionen gefunden. Bei einer durchschnittlichen Bestrahlungsdosis der verbleibenden Niere von 250 bis zu 1700 rad in 17-63 Tagen fanden JEREB et al 1973 (88) 2 Jahre postoperativ, bei keinem der 16 untersuchten Patienten klinisch manifeste renale Dysfunktion. Die GFR und die PAH-Clearance betrugen 70 % der normalen Werte bei Kindern mit 2 Nieren. Subklinische Störungen in der K^+ -Bilanz fand man bei 6 von 8 Patienten und Störungen in den Säure-Basen-Haushalten bei 9 von 13. Der Säure-Basen-Haushalt war am meisten gestört bei Kindern, die hohe Bestrahlungsdosen bekamen. Die PAH-Clearance, die GFR und die Empfindlichkeit der K^+ -Bilanz sind mit der Bestrahlungsdosis nicht in Korrelation zu bringen.

5.5 Unsere Ergebnisse

5.5.1 Zu unserem Patientengut:

In der Zeit vom 1.1.1969 bis zum 31.12.1977 wurden an der Urologischen Universitätsklinik Erlangen 30 Kinder mit der histologisch gesicherten Diagnose "Wilms-Tumor" operiert und primär postoperativ versorgt. Die weitere Behandlung und Betreuung dieser Patienten übernahm dann die Universitäts-Kinderklinik, die Strahlentherapie wurde von der Strahlentherapeutischen Abteilung der Universität durchgeführt. 17 dieser Patienten waren männlich und 13 weiblich. Der Tumor war bei 18 Patienten linksseitig, bei 11 rechtsseitig und bei einem beidseitig. Altersverteilung und Geschlechtsverteilung werden in Abb. 5-10 dargestellt.

Abb. 5-10 Alters- und Geschlechtsverteilung der Wilms-Tumoren an der UUK-Erlangen von 1969-1977



Der jüngste Patient war 1 Monat alt, der älteste 9 Jahre und 4 Monate, wobei das Durchschnittsalter aller 30 Patienten 3.24 Jahre betrug. Das Kind mit dem bilateralen Wilms-Tumor war mit 1.43 Jahren jünger als das Durchschnittsalter bei Diagnose.

Das häufigste Erstsymptom war das aufgetriebene Abdomen (palpabler Tumor) 66.6 %, gefolgt von Bauchschmerzen 36.6 %, Fieber 26.6 %, Blässe 20 %, Hämaturie 16.6 % und Appetitlosigkeit 6.6 %, siehe auch Tab. 3-3 . In Tab.3-4 wird die klinische Symptomatik dargestellt.

Die Erstsymptome wurden bemerkt bzw. die Diagnose gestellt wie folgt:

1. Durch die Eltern	20/30 = 66.66 %
2. Bei einer Vorsorgeuntersuchung	6/30 = 20.00 %
3. Nach klinischem Aufenthalt	3/30 = 13.33 %
4. Nach einem Unfall	1/30 = 3.33 %

Etwa 87 % der Fälle sind durch die Eltern bzw. bei einer Vorsorgeuntersuchung zur Aufklärung gekommen und ca. 13 % wurden nach einem klinischen Aufenthalt wegen eines anderen Leidens bzw. eines Unfalls aufgeklärt.

Die Zeit, die zwischen Erstsymptomatik und der Diagnosestellung bzw. Operation verstrich betrug:

0 - 1 Woche	bei 10 Patienten = 33.33 %
1 - 4 Wochen	bei 13 Patienten = 43.33 %
mehr als 4 Wochen	bei 7 Patienten = 23.33 %

Bei mehr als 3/4 der Fälle betrug also diese Zeit weniger als 4 Wochen.

Die Verdachtsdiagnosen, mit denen die Kinder von den Pädiatern zur Kinderklinik eingewiesen wurden, sind in Tab. 2-7 aufgeführt. Bei zwei weiteren Patienten, die in der Tabelle nicht enthalten sind, erwies sich die Verdachtsdiagnose, nach der postoperativ durchgeführten histopathologischen Untersuchung, als Fehldiagnose. Beim ersten Patienten handelte es sich um eine Ureteroilethiasis mit Pyonephrose und beim zweiten war ein Hamartom die richtige Diagnose.

Nach Stellung der Diagnose wurden die Kinder ohne jede Vorbehandlung und ohne Verzögerung zur Operation geführt, Tab. 5-15.

Tab. 5-15

Reg. Nr.	Patient I - Zahl	Geb.Datum	Geschlecht	1. Aufnahme KKE von	Archiv Nr. der KKE erste Nr.	letzte Nr.	Archiv Nr. Operation (Stichtag) CHE	Alter am Stichtag in Monaten	in Jahren	Seiten- Lokalis.	NMTS-Stadium
1.	210468481	210468	männl.	050269-280669	085069	328075	103471	060269	09	0.79	RECHTS II
2.	301168532	301168	weibl.	280769-211169	250469	049170	109928	300769	08	0.67	LINKS IV
3.	2406695A1	240669	männl.	151269-151269	376169	376169	115752	151269	05	0.47	LINKS IV
4.	2610670C2	261067	weibl.	100170-260370	056670	062172	116768	130170	26	2.21	RECHTS III
5.	2505666E2	250566	weibl.	230670-280870	212870	339070	122933	260670	49	4.08	LINKS IV
6.	1301695T1	190169	männl.	260670-220970	211070	056071	124026	290670	17	1.43	BILATERAL V
7.	2903666E1	290366	männl.	161070-221270	322170	037870	129456	231070	55	4.55	RECHTS III
8.	1709666E2	170966	weibl.	180571-030871	186571	224573	138530	240571	56	4.67	LINKS II
9.	3101694E2	310168	weibl.	211271-210272	403071	421073	148820	281271	47	3.89	RECHTS II
10.	1904698B2	190469	weibl.	310172-040872	338069	287872	159951	040872	39	3.28	RECHTS III
11.	1508630E2	150863	weibl.	311072-230173	391172	261273	163995	011172	112	9.21	RECHTS II
12.	2907725E2	290772	weibl.	220972-271072	349372	307973	162145	260972	01	0.15	LINKS III
13.	2202705L2	220270	weibl.	240173-070473	074773	088775	168402	310173	35	2.92	LINKS II
14.	020769E1	020769	männl.	160373-300673	134673	100974	170458	170373	45	3.70	RECHTS III
15.	2804710J1	280471	männl.	200973-051273	344473	316976	199525	210973	29	2.40	LINKS III
16.	130373501	130373	männl.	121273-190273	433273	437975	184480	191273	09	0.79	RECHTS II
17.	0605710K1	060571	männl.	150174-030474	071674	413475	185346	170174	32	2.70	LINKS II
18.	2505705R1	270570	männl.	280574-100974	227974	378176	192729	300574	48	4.00	LINKS III
19.	0905728K1	090572	männl.	081174-241274	436974	451275	200783	111174	30	2.50	LINKS II
20.	0906700K2	090670	weibl.	111174-120275	431774	171475	207870	131174	53	4.42	LINKS III
21.	210971F1	210971	männl.	230775-300975	303975	462075	213978	240775	46	3.84	LINKS III
22.	1406754M1	140675	männl.	200875-141075	028975	028975	215734	280875	02	0.18	LINKS II
23.	240271B2	240271	weibl.	110975-121175	366675	215377	216739	150975	55	4.55	LINKS II
24.	2909744A1	290974	männl.	140376-050876	145976	464776	226059	190376	17	1.46	RECHTS III
25.	251174Q1	251174	männl.	131276-241276	040176	040176	240038	161276	24	2.05	LINKS I
26.	180173V2	180173	weibl.	311276-280477	493276	247377	241063	010177	47	3.95	RECHTS II
27.	1611768R1	161176	männl.	100277-010477	100077	100077	243219	110277	02	0.24	RECHTS I
28.	1105768B2	110576	weibl.	250477-110577	189977	189977	246019	260477	11	0.95	LINKS I
29.	010469AK1	010469	männl.	110777-270777	289777	289777	247976	110777	100	8.28	LINKS II
30.	280972LA1	280972	männl.	220977-131077	453877	453877	230977		59	4.98	LINKS I

5.5.2 Zur Operation:

Mit Ausnahme des bilateralen Wilms-Tumors, bei dem lediglich eine Probelaparotomie von lumbal durchgeführt wurde, ist bei allen anderen 29 Kindern eine radikale Tumornephrektomie durch eine großzügige Schnittführung vorgenommen worden; dabei wurde 20 mal die mediane bzw. paramediane Laparotomie und 5 mal der Rippenbogenrandschnitt bzw. die quere Laparotomie gewählt. In 4 Krankengeschichten fehlte diese Angabe.

Zeitlich gesehen ist hier zu bemerken, daß der bis Ende 1970 bevorzugt gewählte Rippenbogenrandschnitt seit 1971 zugunsten der medianen und paramedianen Laparotomie aufgegeben wurde.

Bis Ende 1972 wurde die primär parakolische Methode für die radikale Tumornephrektomie angewandt, seit 1973 wird vermehrt die transplikale Methode angewandt.

Insgesamt gesehen wurde die parakolische Methode in 14 Fällen und die transplikale Methode in 10 Fällen angewandt. In 5 Fällen fehlte die Information.

Eine Lymphonodulektomie wurde bei 22 Patienten vorgenommen. Während bis November 1974 nur die fakultative Lymphonodulektomie Anwendung fand, wird seit diesem Zeitpunkt die systematische (en bloc) Lymphonodulektomie vor allem in Zusammenhang mit der transplikalen Operationsmethode vermehrt angewandt. Die systematische Lymphonodulektomie wurde bis Ende 1977 insgesamt bei 6 Patienten angewandt. Alle diese 6 Kinder leben und sind krankheitsfrei. Über die lymphogene Metastasierung unserer Patienten siehe auch Kap.2.7 und Tab.2-5.

Postoperativ wurden die Patienten entsprechend der histopathologischen Untersuchung und des Urteils des Operateurs in Stadien eingeteilt, Abb.5-11

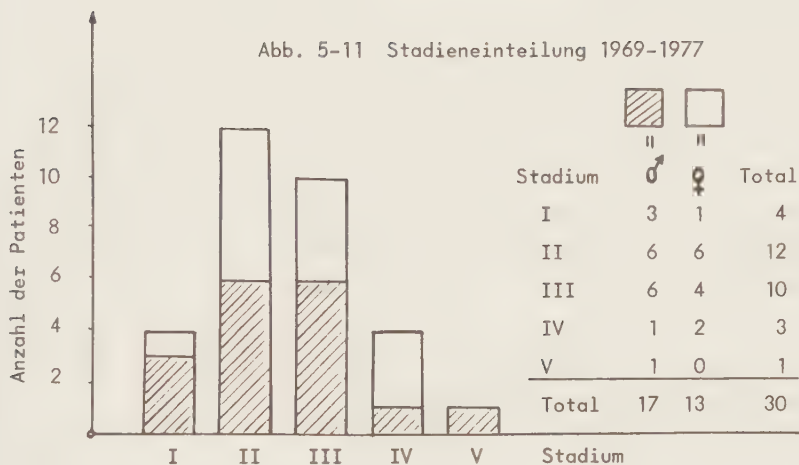
Intraoperative Komplikationen

Bei 15 Patienten (50 %) haben sich während der Operation Komplikationen eingestellt., Tab. 5-15. Die häufigste intraoperative Komplikation war die Tumorrupitur, die in 8 Fällen (27 %) auftrat. Patienten mit einer Ruptur der Tumorkapsel wurden automatisch, nach dem NWTs-System, mindestens dem Stadium III zugeordnet und wurden entsprechend weiterbehandelt, auch wenn sie sonst dem Stadium I oder II angehören würden.

Tab. 5-16 Intraoperative Komplikationen

Patient (I)	Komplikation	Status
301168WS2	Tumorrupitur und intraabdominelle Metastasen Operation nicht radikal, Verletzung des Colons	gestorben
240669SA1	Exitus in Tabula, Aorta vom Tumor infiltriert, Beschädigung der Aorta bei Exision, Herzstill- stand, Reanimation erfolglos	gestorben *
261067GC2	Tumorrupitur	lebt
250566EA2	Lymphonodulektomie nicht radikal wegen Metastasen	gestorben
190169ST1	Probepaparatomie, inoperabler bilateraler Wilms- Tumor, Operation nicht radikal	gestorben **
290366KW1	Tumor entdeckt bei Laparotomie nach Vd. auf Appen- dizitis in Nürnberg, 2. Laparotomie und Tumor- nephrektomie in der Urol.Univ.Klinik Erlangen	gestorben
190469RB2	Exitus in Tabula, Tumorthrombus, Bradycardie und Herzstillstand, Reanimation erfolglos	gestorben *
150863KM2	V.renalis adhären und nicht ablösbar, Drüsen- packet nicht verbindlich ablösbar, Operation nicht radikal	gestorben
290772SM2	Tumorrupitur am oberen Nierenpol, Tumorgewebe sorgfältig entfernt	lebt
020769EW1	Ruptur der Tumorkapsel, intraperitoneale Aussaat sehr wohl möglich	gestorben
130373SO1	Ankratzen des Ductus Thoracicus	lebt
270570SR1	Tumorrupitur, Operation nicht radikal	lebt
090670KM2	Tumorrupitur und Herausquellen von Tumorgewebe	gestorben
180173YG2	Verdächtige Lungenverschattungen konnten nicht operativ abgeklärt wegen schlechten Zustandes des Kindes, Pleura und Lungenerguß oder Meta.??	gestorben
161176RB1	Herzstillstand (Intubation?), erfolgreiche Reanimation	lebt

* = Exitus in Tabula, ** = bil. Wilms-Tumor



Zwei Patienten sind während der Operation verstorben. Beim ersten Kind war die Aorta vom Tumor infiltriert und wurde bei der Excision beschädigt. Der daraufhin eingetretene Herzstillstand konnte durch Reanimationsmaßnahmen nicht behoben werden.

Beim zweiten Kind ist der intraoperative Tod durch Bradycardie und Herzstillstand infolge eines Tumorthrombus eingetreten.

Diese 2 Kinder sowie das Kind mit dem bilateralen Wilms-Tumor werden bei den folgenden Betrachtungen ausgelassen, da sie sonst die Ergebnisse verfälschen würden.

Interessant ist die Feststellung, daß bei jedem verstorbenen Kind eine mehr oder minder schwere intraoperative Komplikation zu verzeichnen war.

Primär postoperative Komplikationen

Bei 7 Patienten haben sich in der primär postoperativen Phase (14 Tage nach der Operation) Komplikationen eingestellt, wobei 5 eine Ileus-symptomatik boten, Tab. 5-17. In drei Fällen mit Ileussympptomatik mußte eine Relaparotomie vorgenommen werden.

Ein Patient entwickelte einen Abszeß im Narbenbereich , was leicht zu kontrollieren war. Ferner hatte ein weiteres Kind schwere Dyspnoe und Lungenödem. Die Operateure vermuteten Lungenmetastasen, eine Thorakotomie konnte aber wegen des schweren Zustandes nicht initial vorgenommen werden. Die Pädiater behandelten das Kind nach Stadium IV, obwohl die Histopathologie Stadium II ergab. Die zunehmende Verschlechterung zwang zu einer Thorakotomie einen Monat nach der Primäroperation, diese jedoch ergab auch keine Metastasierung. Das Kind kam 5 Monate nach der Thorakotomie ad exitum und die Autopsie ergab massive Lungenmetastasierung!

Tab. 5-16 Primär postoperative Komplikationen

Reg. Nr.	I-Zahl	Komplikationen
01	210468AR1	Abszeß im Narbenbereich
07	290366KW1	Ileus, Relaparotomie und Versorgung
17	060571DM1	Paralytischer Ileus, Relaparotomie u.Versorgung
18	250570SR1	Ileus-Symptomatik 14 Tage p.op.
21	210971FH1	Bridensileus am 5.p.op.Tag, Relaparotomie. Infiltrat aus der Hautnaht
26	180173YG2	Dyspnoe, Lungenödem, Lungenmetastasen??
27	161176RB1	Invaginationsileus, Hydrocele, Lungenödem

Reg. Nr.	Patient I - Zahl	Operation	Bestr. Zeitraum	Tage von OP bis Radioth.	Feld 1 ED (rad)	Feld 2 ED (rad)	Feld 3 ED (rad)	Gesamtdosis (rad)	Chemotherapie n. Schema	Jahre nach Operation
1.	210468AR1	060269	200269-030369	14	200	-	-	1600	AMD	LEBEND 1 A
2.	301168MS2	300769	280869-021069	28	150	-	-	3950	AMD+VCR+END	TOT 2 A
3.	240669SA1	151269	-- -- --	--	-	-	-	--	-- -- --	TOT --
4.	261067OC2	130170	190170-130270	06	200	-	-	4250	AMD+VCR+END	LEBEND 2 A
5.	250566AE2	260670	010770-170870	06	150	150	-	4160	AMD	TOT 2 A
6.	190169SI1	290670	070770-150970	09	150	150	-	8000	AMD+VCR+END	TOT 2 A
7.	290366KW1	231070	031170-171270	10	200	-	-	4600	AMD	TOT 2 A
8.	170966HC2	240571	090671-210771	15	155	-	-	4100	AMD	LEBEND 1 A
9.	310168MS2	281271	100172-040272	13	250	-	-	5250	AMD+VCR+END	LEBEND 1 A
10.	190469BB2	040872	-- -- --	--	-	-	-	--	-- -- --	TOT --
11.	150863KH2	011172	301172-221272	29	300	-	-	5100	AMD+VCR+END	TOT 1 A
12.	290772SH2	260972	-- -- --	--	-	-	-	--	AMD	LEBEND 2 A
13.	220270SL2	310173	150273-280373	15	200	-	-	5050	AMD	LEBEND 1 A
14.	020769EW1	170373	280373-190673	11	175	200	-	5521	AMD+VCR	TOT 2 A
15.	280471DJ1	210973	0111073-121173	10	140	150	-	4950	AMD+VCR+END	LEBEND 2 A
16.	130373SO1	191273	020174-140274	12	118	150	-	3300	AMD+VCR+END	LEBEND 1 A
17.	060571DM1	170174	080274-140374	22	200	200	-	4400	AMD+VCR+END	LEBEND 1 A
18.	250570SR1	300574	240674-140874	24	150	150	-	3540	AMD+VCR+END	LEBEND 2 A
19.	090572BK1	111174	191174-130175	08	140	160	-	6570	AMD+VCR+END	LEBEND 1 A
20.	090670KH2	131174	021274-290175	19	175	-	-	4290	AMD+VCR+END	TOT 2 A
21.	210971FH1	240775	080875-120975	15	200	200	-	3500	AMD+VCR+END	LEBEND 2 A
22.	140675HH1	280875	-- -- --	--	-	-	-	--	AMD	LEBEND 1 A
23.	240271BA2	150975	290975-301075	14	200	200	-	3350	AMD+VCR+END	LEBEND 1 A
24.	290974HA1	190376	290376-040576	10	250	250	-	3100	AMD+VCR	LEBEND III B
25.	251174QH1	161276	-- -- --	--	-	-	-	--	AMD	LEBEND I B
26.	180173VG2	010177	030177-240377	02	250	250	-	6300	AMD+VCR+END+ADR	TOT IV B
27.	161176RB1	110277	-- -- --	--	-	-	-	--	AMD+VCR	LEBEND I B
28.	110576NB2	260477	-- -- --	--	-	-	-	--	AMD	LEBEND I B
29.	010469AK1	110777	010377-300877	21	200	-	-	3500	AMD+VCR	LEBEND II B
30.	280972LA1	230977	-- -- --	--	-	-	-	--	AMD+VCR	LEBEND I B

5.5.3

Radio- und Chemotherapie :

Die postoperative Behandlung richtete sich nach der Stadieneinteilung und wurde nach den bereits angegebenen Schemata durchgeführt. Lediglich mit der Radiotherapie wurde etwas später begonnen als allgemein empfohlen wird. So betrug die Zeit zwischen Operation und Bestrahlungsbeginn im Durchschnitt 14 Tage, gegenüber der allgemein empfohlenen 2-7 Tage. Angaben über die Radiotherapie, die Chemotherapie, den Status und die Überlebenszeit von der Operation bis zum Abschlußdatum werden in Tab 5-18 gemacht. Die bei dieser Behandlung aufgetretenen Komplikationen werden in Tab. 5-21 zusammengestellt.

5.5.4

Die Heilungsergebnisse :

Auch bei unseren wenigen Patienten kann man feststellen, daß die Risiko-periode, unabhängig vom Alter der Patienten, unter der 2 Jahresgrenze liegt, Abb. 5-12.

Die 2-Jahres-, 3-Jahres- und 5-Jahres Überlebensraten, in Abhängigkeit vom Stadium, werden in Tab. 5-20 angegeben.

Alle ad exitum gekommene Patienten verstarben innerhalb der ersten 16 Monate nach der Operation. Die Todesursachen werden in Tab. ^{5.19} aufgeführt.

Tab. 5.19 Todesfälle und ihre Ursachen

Reg.Nr.	I-Zahl	Stadium	Komplikation	Jahre nach Operation
02	301168WS2	IV	Metastasen in Abdomen, Leber, Wirbelkörper und Kieferhöhle	0.47
05	250566EA2	IV	Metastasen in NN, Leber, Lunge	0.72
07	290366KW1	III	Lungenmetastasen	1.01
11	150863KM2	II	Metastasen in Lungen, V.cava, LK und V. renalis	1.39
14	020769EW1	III	Kreislaufversagen, Metastasen ?	0.94
20	090670KM2	III	Metastasen in gr.Netz und LK	0.66
26	180173YG2	II	Lungenmetastasen	0.44

Tab. 5-20: Stadieneinteilung und Überlebensraten

Stadium	I	II	III	IV	V	Total
Alle Patienten 1969-1977	4	12	10	3	1	30
Reines Patientengut ""	4	12	9	2	-	27
2 Jahres ÜR 1969-1975	--	9/10	5/8	0/2	--	14/20
	--	90.0 %	62.5 %	0.0 %	--	70.0 %
3 Jahres ÜR 1969-1975	--	7/8	4/7	0/2		11/17
	--	87.5 %	57.1 %	0.0 %	--	68.75%
5 Jahres ÜR 1969-1972	--	3/4	2/3	0/2	--	5/9
	--	75.0 %	66.6 %	0.0 %	--	55.55%



Reg. Nr.	Patient I - Zahl	Komplikationen, d. während der postoperativen Radio- und Chemotherapie aufgetreten sind
1.	210468AR1	Erbrechen, Enteritis, Übelkeit, Leukopenie, Fieber, Katarakt; Unterbr. der Bestrahlung nach 1500 rad
2.	301168WS2	Neuromuskuläre Nebenwirkungen von VCR (Ptoxis) sowie Exanthem auf AMD
3.	240669SA1	entfällt
4.	261067GC2	Erbrechen, Haarausfall, Leukopenie und Neuropathie, Fieber, Exanthem, Ulceration der Haut am Rücken
5.	250566EA2	Erbrechen, Blässe, Appetitlosigkeit, Fieber, Exanthem
6.	190169ST1	Starke Leukopenie, mehrmalige Unterbrechung der Bestrahlung
7.	290366KW1	Erbrechen und Haarausfall
8.	170966HC2	Erbrechen, Fieber, Exanthem, Konjunktivitis, Bronchitis
9.	310168HS2	Erbrechen, Fieber, Exanthem, sichtbare Skoliose der Wirbelsäule vor allem im Lumbalbereich
10.	190469RB2	entfällt
11.	150863QW2	Exanthem und Fieber bis zu 40° C
12.	290772SW2	Fieber und Appetitlosigkeit
13.	220270SL2	Fieber, Exanthem und Leukopenie
14.	020769EW1	Erbrechen, Exanthem, Leukopenie
15.	280471DJ1	VCR-Neuropathie (Beinschmerzen), Erbrechen, Fieber, Haarausfall, Inappetenz
16.	130373SO1	Erbrechen, Fieber, Exanthem, Leukopenie, Haarausfall, Rocheninfekt
17.	060571DM1	Harnwegsinfekt
18.	250570SR1	keine angegeben
19.	090572BK1	Erbrechen, Haarausfall
20.	090670KW2	Erbrechen, Fieber, Exanthem, Allergie, Haarausfall
21.	210971FH1	Erbrechen, Appetitlosigkeit
22.	140675H1	Blutiges Erbrechen, Allergie, Exanthema generalisatum
23.	240271BA2	Leukopenie, Haarausfall
24.	290974HA1	Fieber, Exanthem
25.	251174GW1	Keine
26.	180173YG2	Erbrechen, Fieber, Exanthem, Leukopenie
27.	161176RB1	Mucosor, Erbrechen, Appetitlosigkeit
28.	110576NB2	Keine
29.	010469AK1	Leukopenie und starke gastrointestinale Beschwerden
30.	280972LA1	Starker Haarausfall

Tab.

5

121

-

132

-

5.5.5

Histopathologische Befunde und die Prognose bzw. die Überlebensrate

Die Bedeutung des Stadiums für die Überlebensrate ist aus Tab. 5-20 leicht abzulesen. Außer dem Stadium haben, ~~aber~~ auch weitere histopathologische Befunde eine Bedeutung für die Prognose, wie :

Malignitätsgrad : Der Malignitätsgrad (histologische Klassifikation) nach LEMERLE et al 1973 sowie nach JEREB UND SANDSTEDT 1973 mit der 2-Jahres - und 3-Jahres Überlebensrate sind in Tab. 5-22 wiedergegeben. Vergleichend dazu die Ergebnisse der Autoren selbst in Tab.5-9. Aus diesen Ergebnissen folgt, daß schlecht differenzierte Tumoren bzw. Tumoren ohne epitheliale Differenzierung eine viel schlechtere Prognose haben als solche, die gut differenziert sind.

Tab. 5-22 Malignitätsgrad (Histologische Klassifikation) und Prognose

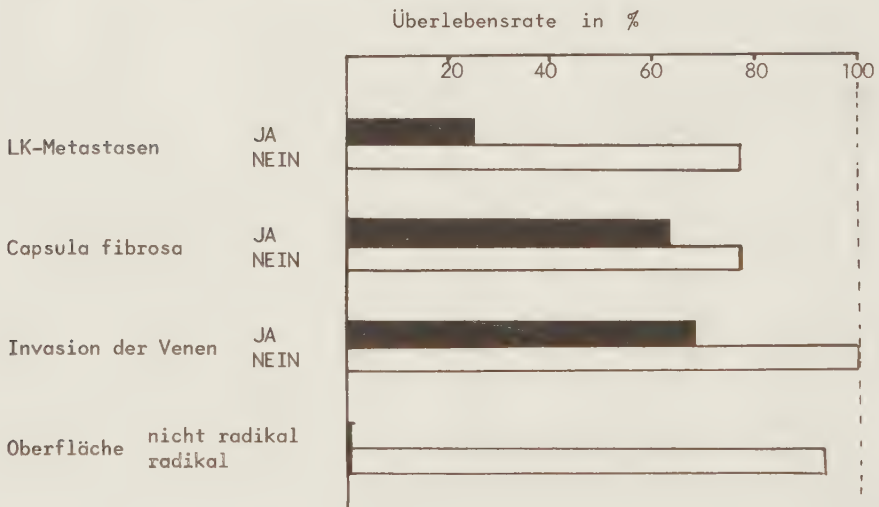
Malignitätsgrad		2-Jahres Überlebensrate		3-Jahres Überlebensrate	
LEMERLE	1	3/3	≙ 100 %	3/3	≙ 100 %
LEMERLE	2	9/12	≙ 75 %	7/10	≙ 70 %
LEMERLE	3	1/2	≙ 50 %	0/1	≙ 0 %
JEREB & S.	1	3/4	≙ 75 %	3/4	≙ 75 %
JEREB & S.	2	8/10	≙ 80 %	5/7	≙ 71 %
JEREB & S.	3	2/3	≙ 66 %	2/3	≙ 66 %

Weitere Befunde wie Lymphknoten Metastasen, Invasion der Nierenkapsel (Capsula Fibrosa), Invasion der Venen und Oberflächenradikalität sind von prognostischer Bedeutung. Die 2-Jahres Überlebensrate bei Vorhanden- oder NichtVorhandensein dieser Befunde wird in Tab. 5- 23 sowie in Abb. 5-13 wiedergegeben.

Tab. 5-23 Histopathologische Befunde und die Überlebensrate

	LK-Metastasen	Capsula fibrosa	Inv. d. Venen	OF-Radikalität
JA	1/4 $\hat{=}$ 25.00 %	7/11 $\hat{=}$ 63.63 %	11/16 $\hat{=}$ 68.75 %	14/15 $\hat{=}$ 93.3 %
NEIN	7/9 $\hat{=}$ 77.77 %	7/9 $\hat{=}$ 77.77 %	3/3 $\hat{=}$ 100.00 %	0/5 = 0.0 %

Abb. 5-23 Histopathologische Befunde und die Überlebensrate nach Tab.5-23



5.5.6

Bleibende Schäden

Ein interessanter Aspekt der Behandlung von Wilms-Tumor-Patienten sind die bleibende Schäden. Die Ergebnisse einer eigens geplannter und durchgeführter Untersuchung von 14 unserer Patienten hat folgendes ergeben : Blutdruck, Blutwerte, Urinstatus und Reflexe waren normal, ebenso hat der Konzentrationstest der Niere normale Werte ergeben. Die Kreatinin-Clearance war bei 4 von 14 untersuchten Kindern an der unteren Grenze und darunter, bei allen anderen 10 Patienten war sie normal.

Der wohl wichtigste röntgenologisch darstellbarer bleibende Schaden ist die Skoliose und sonstige Veränderungen der Wirbel und/oder der Wirbelsäule durch die Bestrahlung. In Tab.5-24 werden die orthopädische Befunde und die Werte der Kreatinin-Clearance für die 14 untersuchte Patienten wiedergegeben.

Tab. 5-24 Orthopädische Befunde und Kreatinin-Clearance

Reg.Nr.	I-Zahl	Orthopädischer Befund	Kreatinin-Clear. (ml/min)
01	210468AR1	Tiefstand der rechten Darmbeinschaukel, re. konvexe Lumbalskoliose ohne Rotation	72.38
04	261067GC2	Tiefstand der rechten Beckenschaukel, diskrete linkskonvexe Lumbalskoliose, leichte Rotation der Wirbelkörper	93.67
08	170966HC2	Beckenschiefstand nach links und eine leichte Skoliose	76.00
09	310168HS2	Torsionsskoliose, re. konvex von Th4-Th12 (17°) li. konvex von L1-L4 (12°)	113.40
12	290772SM2	Keine Bestrahlung keine Untersuchung	94.60
13	220270SL2	Höhenminderung der li. Darmbeinschaukel, diskrete linksseitige LWS-Verbiegung	127.80
15	280471DJ1	Diskrete re. Rotation der LWS, dadurch linkskonvexe Skoliose; Höhenminderung der linken Darmbeinschaukel	66.3
16	130373S01	Diskreter Beckenschiefstand mit beglei- tender lumbalskoliot. Seitverbiegung	114.45
17	060571DM1	Oberer und unterer Beckenschiefstand mit begleitender li. konv. stat. Skoliose	141.50
18	250570SR1	Beckenschiefstand nach links, linkskonvexe Seitenabweichung der Wirbelsäule	102.10
19	090572BK1	Links-konvexe leichte Verkrümmung Th9-L4 (3°)	56.10
21	210971FH1	Keine signifikant skoliotische Zeichen	84.40
23	240271BA2	Keine Bestrahlung, Keine Untersuchung	94.80
24	290974HA1	Nur ganz diskrete lumb. Skoliose n. rechts (0°)	38.80 ?

6. DISKUSSION

In den vergangenen Jahren sind in der Behandlung des Wilms-Tumors sehr gute Ergebnisse erzielt worden und Überlebensraten von über 80 % sind heute Realität, (26, 43, 65, 66, 81, 111).

Betrachten wir jedoch die Ergebnisse differenziert, so stellen wir fest, daß die Prognose um so günstiger ist, je jünger der Patient bei Diagnosestellung ist. Das Alter bei Diagnose stellt sich also als ein prognostisch wichtiger Faktor heraus, (6, 24, 34, 63, 86, 118, 119, 138). Ferner ist neben einer klaren Korrelation zwischen Ausbreitung der Erkrankung (Stadium) und Überlebensrate eine Verschiebung der Stadieneinteilung zugunsten der frühen Stadien (I und II) festzustellen. Bei unserem Patientengut wurden zum Beispiel alle Patienten des Stadiums IV in den ersten 2 Jahren unserer Betrachtungszeit diagnostiziert, während alle Patienten des Stadiums I in den letzten 2 Jahren diagnostiziert wurden. Dieser Tatbestand erklärt auch die großen Unterschiede zwischen der 2-Jahres-, der 3-Jahres- und der 5-Jahres-Überlebensrate, die bei einem homogenen Patientengut nicht vorhanden sein sollten, geht man von der allgemeinen Feststellung aus, daß die Risikoperiode nicht länger als 2 Jahre beträgt, (6, 34, 119, 138).

Ob durch Aufklärung und Anleitung der Eltern zur regelmäßigen Palpation ihrer Kinder Bauchtumoren früher entdeckt werden können ist noch nicht genau bekannt, wenn auch viele Anzeichen dafür sprechen. Fest steht jedoch, daß zur Verbesserung der Ergebnisse und zur Vermeidung der unangenehmen Folgen und Spätschäden, die eine aggressive Behandlung mit sich bringt, die F r ü h e r k e n n u n g unerlässlich ist. Leider wurde bisher von den Verfassern der Kinderfrüherkennungsprogramme auf die Bedeutung der Früherkennung von Tumoren innerhalb der Vorsorge nicht hinreichend hingewiesen.

Die Rate der bei einer Vorsorgeuntersuchung diagnostizierten Wilms-Tumoren betrug bei unserem Patientengut 20 % und ist, wie ich meine, noch zu erhöhen, berücksichtigt man die Tatsache, daß die Möglichkeit der Vorsorgeuntersuchung z.Zt. noch nicht optimal ausgenutzt wird (154).

Aus Tab. 5-6 a ist ferner eine Linksverschiebung der Stadieneinteilung in den USA gegenüber der Stadieneinteilung in Europa festzustellen, was für eine bessere Früherkennung in den USA sprechen könnte.

Zur Stellung und Sicherung der Diagnose dient neben der ärztlichen Untersuchung und der Symptomatik noch zusätzlich die Labordiagnostik und die Röntgendiagnostik. Da Kinder in diesem Alter ohnehin "hyperkinetisch" sind und die ganze Zeit beim Spielen herumspringen, sollte ein Kind mit Verdacht auf Wilms-Tumor nicht als akuter Notfall behandelt werden, sondern es sollte, im Interesse des Kindes, eine sorgfältige und vollständige Untersuchung mit anschließender Labordiagnostik und Röntgendiagnostik betrieben werden. Sicherlich ist eine vorsichtige Palpation des Abdomens angezeigt, Überängstlichkeit ist jedoch nicht am Platze. Die labordiagnostischen Maßnahmen und Werte sind im allgemeinen allein nicht ausreichend, um eine Diagnose zu stellen oder auszuschließen und sollten ständig im Zusammenhang mit der allgemeinen Untersuchung und der Röntgendiagnostik betrachtet werden. Die Ausscheidungsurographie besitzt wohl den größten diagnostischen Aussagewert, gelegentlich findet man aber auch normale Ausscheidungsurogramme bei sonst typischer Symptomatik (149), hier sollte weitergefahndet werden.

Neben der Angiographie haben sich ferner die Tomographie und die Sonographie besonders differentialdiagnostisch sehr gut bewährt.

Die wichtigsten differentialdiagnostisch abzugrenzenden Erkrankungen sind die Hydronephrose, das Neuroblastom und die cystischen Erkrankungen. Schwierigkeiten bei der differentialdiagnostischen Abgrenzung von Wilms-Tumoren kann das Nebennierenhämatom bieten, deswegen sollte bei der operativen Revision daran gedacht werden.

Nach Sicherung der Diagnose sollte die operative Revision mit radikaler Tumornephrektomie unter Actinomycin-D-Schutz so bald wie möglich und ohne jede Vorbehandlung erfolgen. Die in einigen europäischen Zentren

(S.I.O.P.) durchgeführte bzw. bisweilen durchgeführte präoperative Bestrahlung bringt nicht nur keine Vorteile in der Überlebensrate gegenüber der Sofortoperation, sondern ist noch dazu mit vielen Nachteilen behaftet. Sie wird deswegen und nicht zuletzt wegen der hohen Rate an Fehldiagnosen, mitunter auch benigner Erkrankungen, strikt abgelehnt (43, 48, 111). Erfahrungen mit der transplacalen Operationsmethode, wie sie an der Universitätsklinik Erlangen parallel mit der systemischen Lymphonodulektomie durchgeführt wird, liegen im Sinne von 2-Jahres-Überlebensraten noch nicht vor, da diese Methode erst seit Ende 1974 angewandt wird. Gegenüber der konservativen parakolischen Operationsmethode hat jedoch diese Methode so viele Vorteile, daß ich sie nur empfehlen kann. Die Ergebnisse von MARTIN und REYES 1969, im Hinblick auf die systematische Lymphonodulektomie sind jedenfalls sehr ermutigend, (120).

Die größten Schwierigkeiten ergeben sich bei der Spätmetastasierung und deren Behandlung, da hier eine aggressive Behandlung notwendig ist, die nicht selten, schwere bis verhängnisvolle Komplikationen mit sich bringt. Um die Rate der Spätmetastasierung so klein wie möglich zu halten, muß zusätzlich zur radikalen Tumornephrektomie mit systematischer Lymphonodulektomie noch eine postoperative Behandlung erfolgen, bestehend aus Chemotherapie und bei entsprechender Indikation auch Radiotherapie. Die Chemotherapie dient der Auslöschung von zirkulierenden Mikrometastasen und muß bei allen Patienten durchgeführt werden. Die Anwendung der modernen Cytostatika Actinomycin-D und Vincristin-Sulfat haben zur Verbesserung der Behandlungsergebnisse entscheidend beigetragen. Insbesondere bringt aber die kombinierte Anwendung dieser zwei Cytostatika durch synergistische Wirkung auf grund verschiedener Wirkungsmechanismen so gute Ergebnisse, daß ihre Anwendung auch bei Patienten des Stadium I als angezeigt erscheint (43, 80, 81).

Die Radiotherapie dient der örtlichen Devitalisierung von Tumorzellen. Da die meisten und gravierendsten Spätschäden strahlenbedingt sind, muß man sich die Frage stellen, wann auf eine Strahlentherapie verzichtet werden kann und wann sie notwendig ist. Zur Beantwortung dieser

Frage werden die Behandlungsergebnisse großer Untersuchungsreihen der letzten Jahre herangezogen (43, 80, 81, 111, 178).

Bei Patienten des Stadium I unter 2 Jahren hat eine große amerikanische Statistik (N.W.T.S., D'ANGIO et al 1976) ergeben, daß die Ergebnisse der Behandlung mit oder ohne Radiotherapie gleich gut sind und die Überlebensrate mehr als 80 % beträgt (43). Bei dieser Gruppe von Patienten kann also auf die Radiotherapie verzichtet werden.

Eine weitere Patientengruppe, die keiner Radiotherapie bedarf, bilden darüberhinaus diejenigen Patienten der Stadien I und II, bei denen nach radikaler Tumornephrektomie und systematischer Lymphonodulektomie keinerlei Metastasen oder Resttumor nachgewiesen werden konnten. Voraussetzung hierbei ist jedoch die bereits erwähnte kombinierte Anwendung von Actinomycin-D und Vincristin.

Bei allen anderen Patienten ist die Radiotherapie notwendig und muß von Fall zu Fall individualisiert werden. Die Bestrahlungsdosis soll nach Alter und Stadium errechnet werden, (23, 40, 43).

Ferner scheint es an der Zeit zu sein, histopathologische Befunde, die nicht bei der Stadieneinteilung berücksichtigt werden, die aber eine signifikante prognostische Bedeutung haben, bei der postoperativen Behandlung in geeigneter Weise zu berücksichtigen. Solche Befunde sind z.B. der Malignitätsgrad nach LEMERLE et al 1976, sowie der histologische Typ nach JEREB und SANDSTEDT 1973 bzw. nach PEREZ et al 1973, (87, 110, 138).

Eine weitere Möglichkeit zur Verbesserung der Ergebnisse bei der Behandlung des Wilms-Tumors wird in der Immuntherapie gesehen. Erfahrungen in dieser Richtung liegen jedoch noch nicht vor.

7. ZUSAMMENFASSUNG

Die Behandlung des Wilms-Tumors und die hierbei erzielten Ergebnisse der letzten Jahre bildeten die eigentliche Basis der vorliegenden Arbeit.

Einleitend wurde die Erkrankung im Zusammenhang mit anderen Malignomen des Kindesalters betrachtet und die geschichtliche Entwicklung in der Behandlung sowie die allgemeine und spezielle klinische Beschreibung vorgenommen. Diagnostische und differentialdiagnostische Maßnahmen wurden im einzelnen erläutert und das Vorgehen bei Diagnosestellung dieser Erkrankung vorgestellt. Die einzelnen Schritte der Behandlung wurden unter Berücksichtigung des neuzeitlichen Schrifttum eingehend beschrieben und mit Datenmaterial belegt. Es wurde vorwiegend Fachliteratur der letzten 10 Jahre gesichtet und ausgewertet. Insbesondere interessierte hier neben der Radio- und Chemotherapie der operative Teil der Kombinationstherapie.

Neben der allgemein angewandten parakolischen Operationsmethode wurde die an der hiesigen Urologischen Universitäts-Klinik seit 2-3 Jahren angewandte transplicale Operationsmethode zusammen mit der parallel durchgeführten systematischen Lymphonodulektomie hervorgehoben und Behandlungsschemata unserer Klinik erläutert. Behandlungsprogramme und Erfahrungen der großen Organisationen N.W.T.S., S.I.O.P. und M.R.C., aber auch von engagierten einzelnen Zentren wurden diskutiert und wichtige Ergebnisse besprochen.

Ferner wurde die Bedeutung verschiedener Faktoren wie Alter, Stadium und histopathologische Befunde für die Prognose erläutert und mit neuestem Datenmaterial dokumentiert. Schließlich wurde das eigene Krankengut vorgestellt und die erzielten Ergebnisse sowie aus der Behandlung resultierenden bleibenden Spätschäden besprochen.

8. LITERATURVERZEICHNIS

1. Abeshouse, B.S.:
The management of Wilms' tumor as determined by national survey
and review of the literature.
J. Urol. (Baltimore) 77:792-813, 1957
2. Aherne, W. and Buck, P.
The potential cell population doubling time in Neuroblastoma
and Nephroblastoma
Br J Cancer 25: 691-696, 1971
3. Allen, J.E., Morse, T.S., Frye, T.R., and Clatworthy, H.W.
Vena cavograms in infants and children
Ann.Surg. 160: 568-574, 1964
4. Anderson, E.E., Herlong, J.H., Harper, J.M., Small, M.P., Atwill, W.H.
Bilateral Wilms' Tumor
. Clinical Pediatrics 7: 596-599, Philadelphia 10/68
5. Andersen, G.M.
TNM-Klassifizierung, Therapie und Prognose der W.T.
Eine retrospektive Untersuchung an 58 Patienten
Diss. Uni Heidelberg, 1972
6. Aron, B.S.
Wilms' Tumor - A Clinical Study of Eighty-One Patients
Cancer 33 (3): 637-646, 1974
7. Awori, N.W., and Norin, T.
The Management Of Nephroblastoma In Kenya
East African Medical Journal 52 (3): 127-131, 3/75

8. Bachmann, K.D.
Das Neuroblastoma sympathikum, Klinik und Prognose
von 1030 Fällen
Z. Kinderheilk. 86: 710, 1962
9. Balossi, P, Rossi, R., Perlasca, E.
Su un caso di tumore di Wilms bilaterale
Minerva Pediatrica 27 (31): 1683-1685, 1975
10. Bannayan, G.A., Huvos, A.G. and D'Angio, G.J.
Effect of irradiation on the maturation of Wilms'Tumor
Cancer, 27 (4): 812-818, 1971
11. Bellani, F.F., Gasparini, M. and Bonadonna, G.
Adriamycin in Wilms's Tumor previously treated with Chemotherapy
Europ. J. Cancer 11: 593-595, 1975
12. Benjamin, J.T., Johnson, W.D. and Mc Millan, C.W.
The management of Wilms' Tumor : A comparison of two regimens
Cancer 34: 2122-2127, 1974
13. Bennington, J.L., Kradjian, R.M.
Renal Carcinoma
Saunders, Philadelphia, 1967
14. Berdon, W.E., Baker, D.H., and Santulli, T.V.
Factors producing spurious obstruction of the inferior vena cava
in infants and children with abdominal tumours
Radiology 88: 111-116, 1967
15. Bodian, M., and Rigby, C.C.
The pathology of Nephroblastoma
in Riches, E., Ed.: Tumors of the Kidney and Ureter, Vol. 5
Williams and Wilkins, Baltimore, 1964, S. 219-234
16. Bolande, R.P.
Congenital and Infantile Neoplasia of the Kidney
The Lancet: 1497-1499, 1974

17. Bond, J.V.
Prognosis and Treatment of Wilms'Tumor at Great Ormond Street
Hospital for Sick Children - 1960-1972
Cancer 36: 1202-1207, 1975
18. Braband, H.
Radiologische Differentialdiagnostik abdominaler Geschwülste
des Kindesalters
Deutsch. Röntgenkongreß 1966, S. 231
Georg Thieme Verlag, Stgt, 1967
19. Britell, J.C., Kenneth, B.O., Horton, J and Baxter, D.
Wilms' Tumor
New York State Journal of Medicine: 2426-2429, 10/72
20. Bucalossi, P., Veronesi, V.
Oncologia Clinica II
Ambrosiana, Milano, 1974
21. Burcher, S.K. and Ewen, K.M.
Nephroblastoma - Wilms'Tumor
New Zealand Medical Journal 68: 89-93, 1968
22. Burger, R., Guthrie, T.H. and Fernbach, D.J.
An approach to metastatic Nephroblastoma
The Journal of Urology 109: 104-106, 1973
23. Canale, V.C. and Muecke, E.C.
Wilms' Tumor
Urology 3: 675-683, Baltimore USA, 1974
24. Cassady, J.R., Trefft, M., Filler, R.M., Jaffe, N., Paed, D., and
Hellmann, S.
Considerations in the radiation therapy of Wilms'Tumor
Cancer 32 (3): 598-608, 1973
25. Cassady, J.R., Meyer, G., Jaffe, N., and Filler, R.M.
Fever, lethargy and rash complicating treatment for Wilms' Tumor -
A new syndrome?
Radiology 115: 171-174, 4/1975

26. Cassady, J.R., Jaffe, N., Paed, D and Filler, R.M.
The increasing importance of radiation therapy in the improved
prognosis of children with Wilms' Tumor
Cancer 39 (2): 825-829, 1977
27. Chee, D.T. and Paramathypathy, K.
Management of Wilms' Tumor
Singapore Medical Journal 11: 176-181, 1970
28. Clark, P.B. , Anderson, C.K.
Tumors of the Kidney and Ureter
In: Urology, Vol. II, ed. by J.Blandy, Blackwell, Oxford-London 1976
29. Coerdts, I.
Wilms Tumoren im Kindesalter
Z. Kinderchirurgie, Suppl. zu Bd. 6,202, 1969
30. Cole, A.T., Fried, F.A.
Experience with the thoraco-abdominal incision for nephroblastoma
in children less than 3 years old
The Journal of Urology 114: 115-117, 1975
31. Collins, V.P., Loeffler, R.K., Tiney, H.
Observations on growth rates of human tumors
Am. J. Roentgenol. 76: 988-1000, 1956
32. Contreras, F., Claver, M., and Picazo, M.L.
Criterios anatomopatologicos en la evolucion del nephroblastoma
Rev. Clin. Esp. 124: 23-32, 1972
33. Cope, J.R.
Radiographie, Angiographie and Radiokinetic Findings in Wilms'Tumors
In: Pochedly, C. and Miller, D. : Wilms'Tumor,
John Wiley & Sons, New York, Sidney, Toronto, 1976
34. Currie, D.P., Dally, J.T., Grimes, J.H. and Anderson, E.E.
Wilms' Tumor; a clinical pathological correlation
J. Urol. 109: 495, 1973

35. Damascell, B., Lattuada, A., Musumeci, R., and Severini, A.
Two-dimensional ultrasonic investigations of the urinary tract
Br. J. Radiol. 41: 837-844, 1968
36. D'Angio, G.J., Maddock, C.L., Farber, S.
Potenziation of X-Ray effects by Actinomycin D
Radiology 73: 197 , 1959, zitiert nach (142)
37. D'Angio, G.J.
Radiation therapy in Wilms' tumor
J. Amer. med.Ass. 204 : 987-988, 1968
38. D'Angio, G.J.
Radiotherapy for Wilms'Tumor and Neuroblastoma
Year Book Med. Publ. (Chicago, 1969), zitiert nach (142)
39. D'Angio, G.J., Evans, A.E.
Wilms' Tumor can be cured
Annales de Radiologie (Paris) 14: 211-216, 1971
40. D'Angio, G.J.
Management of children with Wilms' Tumor
Cancer 30 (6): 1528-1533, 1972
41. D'Angio,G.J., Beckwith, J.B., Bishop, H.C., Breslow, N., Evans, A.E.,
Goodwin, W.E., King, L.R., Pickett, L.K., Sinks, L.F., Sutow, W.W.,
and Wolff, J.A.
Childhood Cancer: The National Wilms'Tumor Study
Urology 3 (6) : 798-806, 1974
42. D'Angio, G.J., Beckwith, J.B., Bishop, H. et al
The National Wilms-Tumor Study (NWTs) - Preliminary results
Proc. Am.Assoc. Cancer Res. 15: 68, 1974 (Abstr,)
43. D'Angio, G.J., Evans, A.E., Breslow, N., Beckwith, B., Bishop,H.,
Feigl,P, Goodwin, W., Leape, L.L., Sinks, L.F., Sutow,W. et al
The Treatment of Wilms'Tumor
Cancer 38: 633-646, 1976

44. De Lorimier, A.A., Belzer, F.O., Kountz, S.L. and Kushner, J.
Treatment of bilateral Wilms'Tumor
The American Journal of Surgery 122: 275-281, 1971
45. De Lorimier, A.A.,
Surgical Treatment of Wilms'Tumor
in: Pochedly C. and Miller D., Wilms'Tumor pp. 169-188
John Wiley & Sons, New York-London-Sydney-Toronto, 1976 , zitiert
nach (142)
46. Devens, K., Helmig, F.J.
Wilms-Tumoren im Kindesalter
Chirurg 44: 489-494, 1973
47. De Weerd, J.T., and Simon, H.B.
Solitary cyst of the kidney
J. Urol. 75: 912-921, 1956
48. Diethelm, L., Neidhardt, M.
Zur Therapie der Nierentumoren im Kindesalter
Rad. biol. ther. 10: 511-518, 1969
49. Ehrlich, R.M., and Goodwin, W.E.
The Surgical Treatment of Nephroblastoma (Wilms'Tumor)
Cancer 32 (5): 1145-1149, 1973
50. Ehrlich, R., Goldman, R. and Kaufmann, J.J.
Surgery of Bilateral Wilms' Tumor: The Role of Renal Transplantation
The Journal of Urology 111: 277-281, 1974
51. Eklöf, O. and Ringerz, H.
Kidney Size and Growth in Unilateral Renal Agenesis and in the
Remaining Kidney following Nephrectomy for Wilms' Tumor
Acta Radiologica Diagnosis 17: 601-608, 1976
52. Farber, S., Toch, R., Sears, E.M. and Pinkel, D.
Advances in Chemotherapy of Cancer in man
in Advances in Cancer Research, Vol.IV, Academic Press 1956 pp 1-71
zitiert nach (142)

53. Farber, S., D'Angio, G.J., Evans, A., Mitus, A.
Clinical studies on Actinomycin D, with special reference to
Wilms' Tumor in children
Ann. N.Y. Acad. Sci 89: 421-425, 1960
54. Farber, S.
Chemotherapy in the treatment of leukemia and Wilms'tumor
J. Amer.med.Ass. 198 : 826-836, 1966
55. Flanagan, J.C., and Di George, A.M.
Sporadic aniridia and Wilms'Tumor
Am. J. Ophthalmol. 67: 558-561, 1969
56. Fleming, I.D. and Johnson, W.W.
Clinical and pathologic staging as a guide in the management
o f Wilms' Tumor
Cancer 26 (3) : 660-665, 1970
57. Folin, J.
Angiography in Wilms' Tumour
Acta Radiol. Diagn. 8: 201-205, 1969
58. Frederick, P.L.
Survival in Wilms'Tumour
The Lancet : 41-42, 1975
59. Frei, E. III et al
Studies of sequential and combination antimetabolic therapy in
acute Leukemia
Blood 18: 431-454, 1961, zitiert nach (162)
60. Gerber, M.A., Gilbert, E.M. and Chung, K.J.
Adriamycin cardiotoxicity in a child with Wilms' tumor
The Journal of Pediatrics: 629-632, 1975
61. Grabias, S.L.
Zit. nach : Medical Tribune, Nr. 12, März 1973

62. Gross, R.E. and Neuhauser, E.B.
Treatment of mixed Tumors of the Kidney in Childhood
Pediatrics 6: 843-852, 1950
63. Gross, R.E.
The Surgery of Infancy and Childhood
W.B. Saunders Company, Philadelphia 1953, p 602, zitiert nach (142)
64. Grossmann, H.
Observing the growth of Wilms' Tumor
Radiology 121: 697-700, 1976
65. Gutjahr, P., Greinacher, I., und Kutzner, I.
Ergebnisse der kombinierten Wilmstumor-Behandlung unter besonderer
Berücksichtigung der therapiebedingten Skelettveränderungen
Strahlentherapie 149 (2): 119-130, 1975
66. Gutjahr, P.
Therapie maligner Tumoren im Kindesalter
Ther, d. Gegenw. 116: 28-60, 1977
67. Habighorst, L.V., Diethelm, L., Amoroso, A.C.
Tierexperimentelle Untersuchungen zur Präoperativen Tumorbestrahlung
Strahlentherapie 135: 257, 1968
68. Haicken, B.N.
Simultaneous occurrence of congenital aniridia, Hamartoma and
Wilms'Tumor
Journal of Pediatrics 78: 497, 1971
69. Hazra, T.A., Bretz, G.T., and Sigler, A.
Wilms' tumour
British Journal of Radiology 47: 305-307, 1974
70. Hastings, N., Pollok, W., Snyder, W.
Retroperitoneal tumors of infant and children, treatment and
prognosis
Am. J.Surg. 110: 492, 1965

71. Hecker, W.Ch. und Schiermann, S.
Prinzipien und Ergebnisse in der Behandlung kindlicher Krebserkrankungen
Münch. med. Wschr. 116 (22): 1143-1152, 1974
72. Hermanek, P., und Sigel, A.
Kongenitales mesoblastisches Nephrom
Fortschr. Med. 94 Jg. (17): 1025-1026, 1976
73. Hermes, F.
W.T. - Behandlungsmethoden und ihre Erfolge
Diss. Uni Erlangen, 1968
74. Hope, J.W., Borna, B.F., and Koop, C.E.
Diagnosis and treatment of neuroblastoma and embryoma of the kidney
Radiol. Clin. North Am. 1: 543-621, 1963
75. Howanietz, L.F., Hubner, G. und Sauer, U.
Chirurgie der Wilms-Tumoren und Neuroblastome unter besonderer Berücksichtigung der Stadieneinteilung
Wien.Klin. Wochenschr. (Suppl.) 89: 9-11, 1977
76. Hoyer, R.C., Smith, R.R.
The effectiveness of small amounts of preoperative irradiation in preventing the growth of tumor cells disseminated at surgery
Cancer Philad. 14: 284, 1961 , zitiert nach (142)
77. Hüning, R. and Kinser, J.
Ultrasonic diagnosis of Wilms'tumors
Am. J.Roentgenol. 117: 119-127, 1973
78. Hüning, R., Lang, W., Wagner, H.P. and Walther, E.
Zur kombinierten präoperativen Radio- und Chemotherapie des Nephroblastoms (Wilms-Tumor)
Strahlentherapie 147 : 117-128, 1974
79. Jagasia, K.H., Thurman, W.G., Pickett, E. and Grabstaldt, H.
Bilateral Wilms'tumours in children
J. Pediatr. 65: 371-376, 1964

80. Jenkin, R.D.T., Darte, J.M.M., Jeffs, R.D., Steffens, C.A. and Sonley, M.J.
Wilms' tumour: treatment of 113 patients from 1960 to 1971
Canadian Medical Association Journal 112: 308-313, 1975
81. Jenkin, R.D.T.
The Treatment of Wilms' Tumor
Pediatric Clinics of North America 23 (1): 147-160, 1976
82. Jenkin, R.D.T., Jeffs, R.D., Stephens, C.A., and Sonley, M.J.
Wilms' tumour: adjuvant treatment with actinomycin D and vincristine
Canadian Medical Association Journal 115 (2): 136-140, 1976
83. Jentzsch, K., Weissenbacher, G., Wiltzsche, H. and Höltl, G.
Die präoperative Bestrahlung des Wilmstumors
Strahlentherapie 147 (4): 344-349, 1974
84. Jentzsch, K.
Die Strahlentherapie des Nephroblastoms
Wien. Klin. Wochenschr. (Suppl.) 89: 11-15, 1977
85. Jereb, B.
Metastases and recurrences in nephroblastoma
Acta Radiol. Ther. (Stockh.) 12: 289-304, 1973
86. Jereb, B., and Eklund, G.
Factors influencing the cure rate in Nephroblastoma
Acta Radiol. Ther. (Stockh.) 12: 84-106, 1973
87. Jereb, B. and Sandstedt, B.
Structure and size versus prognosis in Nephroblastoma
Cancer 31 (6): 1473-1481, 1973
88. Jereb, B., Aperia, A., Berg, U., Broberger, O. and B'Arýd I.
Renal function in long-term survivors after treatment for
Nephroblastoma
Acta Paediat. Scand. 62: 577-584, 1973

89. Jereb, B. and Åhström, L.
Treatment of metastases in Nephroblastoma
Acta Radiol. Ther. Biology 15: 219-224, 1976
90. Jereb, B., Sandstedt, B., Åhström, L. and Ericsson, N.
Considerations on treatment of Nephroblastoma
Acta Paediatr. Scand. 65: 45-48, 1976
91. Johnson, F.L.
Advances in management of malignant solid tumors in children
Northwest Medicine 71: 759-764, 1972
92. Kenny, G.M., Webster, J.H., Sinks, L.M., Gaeta, J.F., Staubitz, W.J.
and Murphy, G.P.
Results from treatment of Wilms'Tumor
Journal of Surgical Oncology 1: 49-61, 1969
93. Klapproth, H.J.
Wilms'tumor; a report of 45 cases and an analysis of 1315 cases
reported in the world literature from 1940 to 1950
J. Urol. 81: 633, 1959, zitiert nach (142)
94. Knudson, A.G. and Strong, L.C.
Mutation and Cancer: A Model for Wilms'Tumor of the Kidney
Journal of the National Cancer Institute 48 (2): 313-324, 1972
95. Knudson, A.G. and Strong, L.C.
Mutation and Cancer: statistical study of retinoblastoma
Proc. Natl. Acad. Sci. US 68: 820-823, 1971
96. Komp, D.M., Marks, R.D., Shaw, A., Thornton, W.N. and Constable, W.C.
The management of abdominal malignancy in child
Virginia Medical Monthly 99: 1309-1320, 1972
97. Köttgen, U., Neidhardt, M., Diethelm, L., Claus, H.G.
Die kombinierte Behandlung maligner Tumoren im Kindesalter
Strahlentherapie 129: 481, 1966, zitiert nach (65)
98. Krokowski, E.H.
Drei grundsätzlich verschiedene Vorbestrahlungsmodi und ihre
Erfolgsbewertung
In: Q.Huq. Präoperative Tumorbestr. ,Strahlenther.,Sdbd.71,(1971) 52-57

99. Kumar, A.P.M., Hustu, O., Fleming, I.D., Wrenn, E.L. et al
Capsular and Vascular Invasion: Important Prognostic Factors in Wilms' Tumor
Journal of Pediatric Surgery 10 (3): 301-308, 1975
100. Kumar, A.P.M., Wrenn, E.L., Fleming, I.D., Hustu, H.O., Pratt, C. and Pinkel, D.
Preoperative Therapy for unresectable Malignant Tumors in Children
Journal of Pediatric Surgery 10 (5): 657-669, 1975
101. Kurz, R., Mutz, I. und Pichler, E.
Wilms-Tumor: Diagnose, Therapie und Prognose an Hand von 43 Patienten
Wien. Klin. Wochenschr. (Suppl.) 89: 3-8, 1977
102. Ladd, W.E. and White, R.R.
Embryoma of the Kidney (Wilms' Tumor)
JAMA 117: 1859-1863, 1941, zitiert nach (142)
103. Lampert, F.
Tumoren im Kindesalter
Urban und Schwarzenberg Verlag., 1976, S. 105-118
104. Landbeck, G.
Konservativ-operative Therapie maligner Tumoren im Kindesalter
Mschr. Kinderheilk. 123: 372-376, 1975
105. Lattimer, J.K., Melicow, M.M. and Uson, A.C.
Wilms' Tumor; a report of 71 cases
J. Urol. 80: 401, 1958 , zitiert nach (142)
106. Laug, W., Bossi, E., Gindrat, J.J. and Wagner, H.P.
Zur Therapie und Prognose des Nephroblastoms
Helv. paediat. Acta 28: 199-213, 1973
107. Leck, I., Record, R.C., Mc Keown, T. and Edwards, J.H.
The incidence of malformations in Birmingham, England, 1950-1959
Teratology 1: 263-280, 1968

108. Ledlie, E.M., Mynors, L.S., Draper, G.J. and Gorbach, P.D.
Natural History and Treatment of Wilms' Tumour: An Analysis
of 335 Cases Occuring in England and Wales 1962-6
British Medical Journal: 195-200, 1970
109. Lemerle, J., Turnade, M.F., Sarrazin, D. and Valayer, J.
Tumors of the Kidney
In: Cancer in Children, Springer, Berlin-Heidelberg-New York, 1976
110. Lemerle, J., Tournade, M.F., Marchant, R.G., Flamant, R. et al
Wilms' Tumor: Natural History and Prognostic Factors
Cancer 37 (5): 2557-2566, 1976
111. Lemerle, J., Voute, P.A., Tournade, M.F., Jereb, B. et al
Preoperative versus postoperative radiotherapy, single versus
multiple courses of actinomycin D, in the treatment of Wilms'Tumor
Cancer 38: 647-654, 1976
112. Lindgren, M.
Strahlentherapie der Tumoren im Kindesalter
Strahlentherapie 147 (2): 109-116, 1974
113. Littman, P., Meadows, A.P., Polgar, G., Borns, P.F., and Rubin, E.
Pulmonary Function in Survivors of Wilms' Tumor
Cancer 37 (6): 2773-2776, 1976
114. Livingston, R.B., Carter, S.U.
Single Agents in Cancer Chemotherapy
New York, Washington, London, IFI/Plenum, P 25-80, 1970
115. Lopresti, J.M., Chandra, R., Movassaghi, N., Randolph, J. and
Douglas, N.
Wilms' Tumor in Children
Clinical Proceedings of Childrens Hospital of the District of
Columbia 26: 81-96, 1970

116. Luttenegger, T.J., Gooding, C.A. and Fickenscher, L.G.
Compensatory Renal Hypertrophy After Treatment For Wilms' Tumor
Am J Roentgenol Radium Ther Med 125: 348-351, 1975
117. Maas, B., Ruhrmann, G. und Williams, W.
Erfahrungen mit Adriamycin bei der Behandlung kindlicher Leukämien
und Tumoren
Mschr. Kinderheilk. 121: 390-392, 1973
118. Maier, J.G and Harshaw, W.G.
Treatment programs in Wilms' Tumor; a Study of 51 Cases with
special reference to the role of AMD
Cancer 20: 96, 1967
119. Margolis, L.W. et al
Wilms'Tumor - An Interdisciplinary Treatment Program with and
without Dactinomycin
Cancer 32 (3): 618-622, 1973
120. Martin, L.W., Reyes Jr, P.M.
An evaluation of 10 years experience with retroperitoneal lymph
node dissection for Wilms' Tumor
J. Paediatr. Surg. 4: 684-687, 1969
121. Martin, J. and Rickham, P.P.
Wilms's tumour - an improved prognosis
Archives of Disease in Childhood 49: 459-462, 1974
122. Maurus, R., Godart, S. and Lustman-Marechal, J.
Chemotherapy of Kidney Tumors in Children
Acta Chirurgica Belgica (Suppl.) 1: 150-159, 1971
123. Mc Donald, P. and Hiller, H.G.
Angiography in abdominal tumours in childhood with particular
reference to neuroblastoma and Wilms' tumour
Clin. Radiol. 19: 1-18, 1968

124. Mc Veagh, P. and Eckert, H.
Hepatotoxicity of chemotherapy following nephrectomy and radiation
therapy for right-sided Wilms' tumor
The Journal of Pediatrics 87 (4): 627-628, 1975
125. Meadows, A.T., D'Angio, G.J., Evans, A.E., Harris, C.C., Miller,
R.W., Mike, V.
Oncogenesis and other late effects of cancer treatment in children
Therapeutic Radiology 114: 175-180, 1975
126. Meng, C.H. and Elkin, M.
Angiographic manifestations of Wilms' tumour
Am. J. Roentgenol. 105: 95-104, 1969
127. Miller, R.W., Fraumeni, J.F. and Manning, M.D.
Association of Wilms' Tumor with aniridia, hemihypertrophy and
other congenital malformations
N. Engl.J.Med. 270: 922-927, 1964
128. Moes, C.A.F. and Burrington, J.D.
The use of aortography in the diagnosis of abdominal masses in
children
Radiology 98: 59-67, 1971
129. Mohr, R.R. and Murphy, G.P.
Wilms' Tumor
New York State Journal of Medicine: 660-665, 1974
130. Neidhardt, M.
Wilms-Tumor und Aniridie - ein genetisch fixiertes Syndrom
Klin. Paediatr. 184: 312-317, 1972
131. Neidhardt, M. und Foltin, E.
Maligne Tumoren im Kindesalter
Deutsche Medizinische Wochenschrift 98 (48): 2267-2274, 1973
132. Neidhardt, M.
Tumoren im Kindesalter
Fortschr. Med. 92 (34): 1387-1392, 1974

133. Neuhauser, E.B.D., Wittenborg, M.H., Berman, C.Z., Cohen, J.
Irradiation effects of roentgentherapy on the growing spine
Radiology 59: 637, 1952, zitiert nach (65)
134. Olivero, J.J., Losano, J. and Suki, W.N.
Acute Pancreatitis, Pancreatic Pseudocyst, and Candida Peritonitis
in Recipient of a Kidney Transplant
Southern Medical Journal 69 (12): 1619-1620, 1976
135. O'Malley, B., D'Angio, G.J., Vawter, G.F.
Late effects of Roentgen Therapy given in Infancy
Amer. J. Roentgenol. 89: 1067, 1963, zitiert nach (65)
136. Pellerin, D., Harouchi, A. and Revillon, Y.
Bilateral Nephroblastoma.
Chirurgie 102 (10): 857-866, 1976
137. Pendergrass, T.W.
Congenital Anomalies in Children with Wilms' Tumor
Cancer 37 (1): 403-409, 1976
138. Perez, C.A., Kaiman, H.A., Keith, J., Mill, W.B., Vietti, T.J.
and Powers, W.E.
Treatment of Wilms' Tumor and Factors Affecting Prognosis
Cancer 32 (3): 609-617, 1973
139. Philip, T., Cockburn, F. and Anderson, J.M.
Abdominal aortography in the newborn via the umbilical artery
Clin. Radiol. 24: 54-61, 1973
140. Pochedly, C.
Wilms' Tumor
New York State Journal of Medicine: 1526-1528, 1971
141. Pochedly, C.
Wilms' Tumor I. Clinical features and tumor biology
N.Y. State J. Med. 71: 1089-1094, 1971

142. Pochedly, C. and Miller, D.
Wilms' Tumor
John Wiley & Sons, New York, 1976
143. Powers, W.E. and Palmer, L.A.
Biologic basis of preoperative radiation treatment
Amer. J. Roentgenol. 102 (1968), 176
144. Probert, J.C., Parker, B.R., Kaplan, H.S.
Growth retardation in children after megavoltage irradiation of
the spine
Cancer 32: 634, 1973, zitiert nach (65)
145. Ragab, A.H., Vietti, T.J., Crist, W., Perez, C. and Mc Allister, W.
Bilateral Wilms' Tumor
Cancer 30 (4): 983-988, 1972
146. Rabinowitz, J.G. and Bagnasco, F.M.
Wilms' Tumor demonstrating onset and rapid growth
J. Urol. 103: 86-88, 1970
147. Rehbein, F.E.
Wilms Tumoren, Neuroblastome und andere maligne Bauchtumoren
des Kindesalters
Z. Kinderchirurgie 6 (Suppl.): 207, 1969
148. Rosenstock, J.G. and Bishop, H.C.
Wilms' Tumor and its treatment
Seminars in Oncology 1 (1): 27-33, 1974
149. Rothschild, B. and Gleckman, R.
Beware of the normal excretory urogram
The Journal of Urology 114: 438-440, 1975
150. Rubin, P., Duthie, R.B. and Young, L.W.
The significance of scoliosis in postirradiated wilms' tumor
and neuroblastoma
Radiology 79: 539, 1962, zitiert nach (65)

151. Sauer, O. und Wemmer, U.
Wilms-Tumor bei Hemihypertrophie
Fortschr. Med. 95 (13): 831-834, 1977
152. Schneider, B., Sagerman, R.H., Wolf, J.A. and Santulli, T.V.
Wilms'Tumor: The Evolution of a Treatment Program
Amer. Journal Roentgen. 108: 92-97, 1970
153. Schweigsguth, O., Taxis, N., Lemerle, J. and Tchernia, G.
Action of Vincristine in Nephroblastoma
Bulletin del'Association pur L'Etude du Cancer 57: 93-104, 1970
154. Schwenk, H.U. und Knoch, P.
Früherkennung der Bauchtumoren im Rahmen der Kindervorsorge
Bericht Uni Erlangen, 1977
155. Scott, L.S.
Wilms' tumor; its treatment and prognosis
Br. Med. J. 1: 200, 1956, zitiert nach (142)
156. Sigel, A.
Lehrbuch der Kinderurologie
Thieme, Stuttgart 1971
157. Sigel, A. und Chlephas, S.
Nephroblastoma
Surgical Ped. Urology, edited by H.B. Eckstein, Georg Thieme
Publishers, Stgt 1977, P.199-209
158. Singer, H., Devens, K., Lampert, F. und Helmig, J.
Konservativ-operative Therapie der Wilmstumoren
Mschr. Kinderheilk. 123: 377-379, 1975
159. Smith, W.B., Wara, W.M., Margolis, L.W., Kushner, J.H. and
De Lorimier, A.
Partial hepatectomy in metastatic Wilms' tumor
The Journal of Pediatrics 84 (2): 259-261, 1974
160. Stark, W.
Zur Klinik und Behandlung der Wilms-Tumoren
Diss. Uni Münster, 1972

161. Stowens, D.
Pediatric Pathology
Williams and Wilkins, Baltimore, 1966, P. 658-664, zitiert nach (142)
162. Sukarochana, K. and Kieselwetter, W.B.
Wilms' tumor; factors affecting long-term survival
J.Pediatr. 69: 747, 1966, zitiert nach (142)
163. Trefft, M., D'Angio, G.J. and Grant, W.
Postoperative Radiation Therapy for Residual Wilms'Tumor
Cancer 37 (6): 2768-2772, 1976
164. Truckenbrodt, H.
Tumoren der Nieren
Handbuch der Pädiatrie, P.595-623, 197
165. Trump, D.S.
Treatment of Wilms' Tumor
Arizona Medicine 31: 591-592, 1974
166. Veath, J.M., Lewitt, S.H., Jones, M.D. and Hollfreter, C.
Effects of radiation therapy in survivors of Wilms' Tumor
Radiology 79: 560, 1962, zitiert nach (65)
167. Vietti, T.J., Sullivan, M.P., Hagard, M.E. et al
Vincristine Sulfate and Radiation Therapy in Metastatic Wilms'Tumor
Cancer 25 (1): 12-20, 1970
168. Wertheim, P., Voute, P.A.
Neuroblastoma, Wilms'Tumor, and Cytomegalovirus
J. Natl. Cancer Inst. 57 (3): 701-703, 1976
169. Westfall, M.P.
Radiation Nephritis in adults and children, effects of radiation
in growing bones
J. Urol. 85: 476, 1961, zitiert nach (65)
170. Westra, P., Kiefer, S.A., and Mosser, D.G.
Wilms' Tumor: A summary of 25 years of experience before actinomycin D
Heidelberg-New York, 1974, zitiert nach (142)

171. White, J.J., Colladay, E.S., Kaizer, H., Pinney, J.D. and Haller, J.A.
Conservatively Aggressive Management with Bilateral Wilms' Tumors
Journal of Pediatric Surgery 11 (5): 859-865, 1976
172. Wiener, E.S.
Bilateral Partial Nephrectomies for Large Bilateral Wilm's Tumors
Journal of Pediatric Surgery 11 (5): 867-869, 1976
173. Wilkinson, A.W.
The Changing Management of Nephroblastoma
Journal of Royal College of Surgery 21 (2): 120-129, 1976
174. Williams, D.I.
Urology in Childhood
In: Encyclopaedia of Urology, XVI Suppl. , Springer, Berlin-
Heidelberg-New York, 1974, zitiert nach (142)
175. Wilms, M.
Die Mischgeschwülste der Niere
Leipzig, Arthur Georgi, 1899, P. 1-90
176. Wolf, J.A., Kriwit, W., Newton, W.A. Jr., and D'Angio, G.J.
Single versus multiple dose dactinomycin therapy of Wilms'tumor
controlled cooperative study conducted by the Children Study Group A
N. Engl. J.Med. 279: 290, 1968, zitiert nach (142)
177. Wolff, J.A., D'Angio, G.J., Hartmann, J. et al
Long-term evaluation of single versus multiple courses of actino-
mycin D therapy of Wilms' Tumor
The New England Journal of Medicine : 84-86, 1974
178. Wolff, J.A.
Advances in the treatment of Wilms' Tumor
Cancer 35 (3): 901-904, 1975

179. Wright, E.S.
Congenital Wilms'Tumour : Case Report
British Journal of Urology 42: 270-272, 1970
180. Young, J.L. and Miller, R.W.
Incidence of malignant tumors in U.S. children
The Journal of Pediatrics 86 (2): 254-258, 1975
181. Melicow,M.M. and Uson,A.C.
Palpable abdominal masses in infants and children
J. Urol. (Baltimore) 81: 705 ,1959
182. Sutow ,W. et al.
Vincristine (leurocristine) sulfate in the treatment of children
with metastatic Wilms' Tumor
Pediatrics 32: 880-887 , 1963
183. Sullivan M.P. and Sutow,W.W.
Successfull Therapy of Wilms'Tumor
Texas Medicine 65: 46-51,1969
184. Sutow,W.W.
Chemotherapy in Childhood Cancer, an Appraisal.
Cancer 18:1585, 1965

Tabellarischer Lebenslauf

Name:	Demetrios H a d j i r a f t i s
geboren am:	22.02.1946 in Goudhi-Paphos / Cypern
1952 - 1958	Besuch der Volksschule in Goudhi-Paphos
1958 - 1964	Besuch des Gymnasiums in Polis und Nicosia und Erlangung des Abiturs (Apolytirion)
Aug.64-Nov.64	Erlernen der deutschen Sprache im Goethe- Institut in Grafing bei München.
Nov.64-Okt.65	Praktikum bei den Firmen KREFFT AG und ESM-Milspe in Gevelsberg bzw. Ennepetal sowie Studienkolleg in Darmstadt und Prüfung zur Feststellung der Hochschulreife.
1965 - 1970	Studium der Luftfahrttechnik an der Universität Stuttgart mit Abschluß als "Diplom-Ingenieur" und Fachpraktikum bei S A B C A - Brüssel.
1971 - 1974	Tätigkeit als Diplom-Ingenieur in der Computer- und Reaktorindustrie, CONTROL DATA GMBH, MDS GMBH, BABCOCK-BROWN BOVERI REAKTOR GMBH.
WS 74/75 - SS 81	Studium der Medizin an der Universität Erlangen mit folgendem Ablauf: Aug. 1976 : Ärztliche Vorprüfung Aug. 1977 : Erster Abschn. der Ärtzl. Prüfung März 1980 : Zweiter Abschn. der Ärtzl. Prüfung April 1980- : Praktisches Jahr (Gynäkologie in März 1981 : Erlangen, Innere Medizin in Er- langen und Chirurgie in Fürth). April 1981 : Dritter Abschn. der Ärtzl. Prüfung

Demetrios Hadjiraftis

